# ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

*«Друг мой, это не книга,*
*прикасаясь к ней,*
*ты прикасаешься к человеку...»*

**Уолт Уитмен**

Ассоциация преподавателей физиологии
высших учебных заведений

# Основы физиологии человека

Учебник для высших учебных заведений
Под редакцией академика РАМН Б.И.Ткаченко

## Том 1

Международный фонд истории науки
1994
Санкт–Петербург

В.Б.Брин, И.А.Вартанян, С.Б.Данияров, Ю.М.Захаров, В.И.Киселев, А.И.Кубарко, Г.А.Кураев, К.А.Ланге, Ю.Е.Маляренко, М.А.Медведев, Е.Н.Панасюк, Б.И.Ткаченко, В.И.Тхоревский — **Основы физиологии человека**. Учебник для высших учебных заведений, в 2–х томах, под редакцией акад.РАМН Б.И.Ткаченко. СПб., 1994. Т.1 — 567с., т.2 — 413 с. ISBN–5–86050–055–6

V.B.Brin, I.A.Vartanian, S.B.Danijarov, Ju.M.Zakharov, V.I.Kiselev, F.I.Kubarko, G.A.Kurajev, K.A.Lange, G.E.Maljarenko, M.A.Medvedev, E.N.Panasjuk, B.I.Tkachenko, V.I.Tkhorevsky — **The basis of human physiology**. A manual for the higher educational schools, in 2 volumes, edited by the Academician of RAMS B.I.Tkachenko. SPb., 1994. v.1 — 567 p., v.2 — 413 p. ISBN–5–86050–055–6

Рекомендован Проблемной комиссией по преподаванию физиологии в высших учебных заведениях при Российском физиологическом обществе им.И.П.Павлова в качестве учебника для высших учебных заведений, в которых читаются общий и специальные курсы по нормальной физиологии и по физиологии человека и животных.

Recommended by the Problem comission of physiology teaching in the higher edicational schools, attached to I.P.Pavlov Physiological Society as a manual for the higher edicational schools, including the general and special courses of the normal physiology of men and animals.

**ISBN–5–86050–055–6**

© Ассоциация преподавателей физиологии высших учебных заведений, 1994

# К читателю

Этот учебник написан группой профессоров энтузиастов, которые, собравшись в 1990 году в Минске на заседание Проблемной комиссии по преподаванию физиологии в Высших учебных заведениях, поставили перед собой задачу создать учебник, построенный не по анатомическому принципу организма теплокровных, а на физиологической, функциональной основе. В этом плане задуман был подход, предполагающий рассмотрение единства функциональной связи: структура (система, орган, ткань, клетка, субклеточные структуры), функция, обеспечение функции. Подобный подход дал бы возможность понять особенности обеспечения функций различных тканей органов и систем не только с позиций их регуляции, но и основываясь на специфичности метаболизма и энергодающих процессов в этих тканях, их гемато–тканевых барьеров, механизмов защиты систем и органов, процессов компенсации функций, характерных для рассматриваемых систем. Для выработки согласованной концепции и структуры учебника всем его авторам пришлось встретиться в Москве в 1991 году, а затем, написав соответствующие главы, собраться в Томске в 1992 году для тщательной проработки написанного и жарких дискуссий о форме и сути изложенного материала. Если не считать редакторских правок текста и переделок его авторами после "борьбы мнений", можно полагать, что сравнительно легко удалось преодолеть различие позиций и написать учебник в едином плане.

Этот учебник написан с целью восполнения ряда недостатков предыдущих изданий, в которых:

основное внимание сосредоточено на описании только специфических функций системы, органа, ткани и механизмов их регуляции; при этом остаются нераскрытыми столь важные для интегративной деятельности органов и систем моменты, как, например, взаимоотношения между кровоснабжением, метаболизмом и специфической функцией органов; механизмы, регулирующие тканевой гомеостаз конкретного органа;

отсутствуют представления о количественном объеме (диапазоне) реализации функций системы, органа, ткани как фундаментальном свойстве организма, лежащем в основе его адаптивного приспособления к условиям жизнедеятельности;

не всегда оправданы объемы и приоритет в изложении некоторых разделов классической физиологии. Так, например, по сравнению с зарубежными изданиями в отечественных учебниках большую часть всего объема занимают, как правило, разделы физиологии возбудимых тканей;

имеет место значительная идеологизация отдельных положений, прежде всего в разделах, посвященных физиологии анализаторов и высшей нервной деятельности, в частности, при обсуждении роли И.П.Павлова в развитии физиологии, когда авторитет его имени использовался для утверждения незыблемости некоторых положений марксистско-ленинской философии в естествознании. Истинный вклад этого великого ученого в мировую науку был достойно отмечен присуждением Нобелевской премии;

содержатся материалы, традиционно относящиеся к классической физиологии, т.е. физиологические функции рассматриваются в состоянии покоя. В то же время, врачи, специалисты по физиологии труда и спорта, педагоги постоянно имеют дело с необходимостью исследования и оценки функционального состояния человека, находящегося в различных стадиях функциональной активности, от состояния покоя до предельных физических и психо-эмоциональных нагрузок;

отсутствуют сведения о физиологических основах развития и старения организма человека, трудовой и спортивной деятельности, а также адаптации человека к условиям гипоксии, повышенным и пониженным температурам, к работе в условиях гипербарии и, наконец, о физиологических основах здорового образа жизни.

Этот учебник написан для "сильных" студентов, хотя в последние десятилетия наметилась тенденция к изложению материала, рассчитанного на "среднего" студента. Это в большой мере было связано с существовавшей в СССР практикой процентного приема в ВУЗы различных слоев населения, а не исходя из базисных знаний будущих студентов. Из-за боязни "перегрузить" таких студентов наметилась тенденция к упрощению излагаемых сведений, хотя очевидно, что далеко не все написанное в учебнике учащиеся запоминают. Поэтому нам казалось, что учебник должен быть не только пособием, содержащим информацию, на основе которой можно составить представление о предмете, но и руководством, заставляющим думать, размышлять о прочитанном. Если после знакомства с материалами, изложенными в учебнике, у студента появятся вопросы и, следовательно, возникнет интерес к предмету, значит нам удалось переломить стремление "середнячка" лишь бы сдать экзамен. Поскольку учебник в принципе не может вместить в себя всю глубину знаний и полноту сведений о предмете, стремление заинтересованного студента подробнее разобраться в каком-то конкретном вопросе, или полнее понять механизм того или иного физиологического процесса, должно быть обращено к дополнительной литературе, которую ему порекомендуют преподаватели любой кафедры физиологии.

Хотелось бы также заметить, что ряд физиологических процессов невозможно изучить непосредственно у человека в силу морально-этических, нравственных и правовых норм, поэтому на данном этапе развития знаний приходится довольствоваться сведениями, полученными в результате исследований на теплокровных животных. Исходя из всего этого учебник назван только как "основы физиологии человека".

Этот учебник ориентирован на широкий круг читателей, поскольку не имеет узко профильной специализации. Он может быть полезным для студентов медицинских институтов, помогая им лучше освоить и понять основы функциональной диагностики, содержания курсов общей патологии, фармакологии, иммунологии, клинической физиологий и биохимии, лечебной физкультуры, теории массажа, физиотерапии и климатотерапии.

Для студентов институтов физической культуры учебник может представить интерес в плане использования физиологических закономерностей в педагогической и тренерской работе с целью эффективного проведения занятий, направленных на укрепление состояния здоровья, или достижение высоких спортивных результатов.

Студентам педагогических институтов учебник может оказаться полезным в плане подготовки к приобретению профессиональных знаний, необходимых для педагогической работы в школе (развитие навыков здорового образа жизни у школьников, адаптации их к психо–эмоциональным и физическим нагрузкам, обучение школьников пониманию основных закономерностей жизнедеятельности организма в экстремальных условиях окружающей среды, возрастных изменений в организме).

Учебник может стать существенным дополнением учебной литературы и для студентов университетов, особенно в случае их специализации в сфере физиологии труда, спорта и других видов деятельности человека.

Этот учебник начал готовиться благодаря финансовой поддержке лиц, далеких от науки — руководителей фирмы «Жайнар» Т.Абдижаппарова и А.Медеубаева, которые оказали спонсорскую поддержку авторскому коллективу при содействии зав. кафедрой нормальной физиологии Акмолинского медицинского института проф. А.А.Абилкасимова. Однако, пока авторы, живущие в различных регионах СНГ, готовили главы к печати, пока уточнялись их позиции и редактировалась рукопись оказалось, что в условиях экономических трудностей, переживаемых страной, стоимость издания учебника возросла до таких масштабов, что даже богатые фирмы не брались за его финансирование. Сложилась парадоксальная ситуация — готовый к изданию учебник в течении года не мог быть опубликован из–за отсутствия средств, а издательские расходы в условиях инфляции продолжали расти.

Выход из положения нашел ректор Курского медицинского института проф. А.В.Завьялов, низкий поклон которому и благодарность от всех авторов учебника.

Итак, учебник перед Вами. Его рукопись несколько раз пересекала границы стран СНГ в надежде на свое издание, и если учебник найдет читателей не только в России, но и в государствах "ближнего зарубежья", авторы будут особенно этому рады.

Б.И.Ткаченко

# Физиология как предмет и характеризующие его понятия

**Физиология** (от греческих слов: физис природа, логос учение, наука) наука о *функциях и процессах*, протекающих в организме или его составляющих системах, органах, тканях, клетках, *и механизмах их регуляции*, обеспечивающих жизнедеятельность человека и животного в их взаимодействии с окружающей средой.

Под **функцией** понимают специфическую деятельность системы или органа. Например, функциями желудочно-кишечного тракта являются моторная, секреторная, всасывательная; функцией дыхания обмен $O_2$ и $CO_2$; функцией системы кровообращения движение крови по сосудам; функцией миокарда сокращение и расслабление; функцией нейрона возбуждение и торможение, и т.д.

**Процесс** определяют как последовательную смену явлений или состояний в развитии какого-либо действия или совокупность последовательных действий, направленных на достижение определенного результата.

**Система** в физиологии подразумевает совокупность органов или тканей, связанных общей функцией. Например, сердечно-сосудистая система, обеспечивающая с помощью сердца и сосудов доставку тканям питательных, регуляторных, защитных веществ и кислорода, а также отвод продуктов обмена и теплообмена. Речедвигательная система — совокупность образований, обеспечивающих в норме реализацию речевой способности человека в виде воспроизведения устной и вокальной речи.

**Надежность биологических систем** — свойство клеток, органов, систем организма выполнять специфические функции, сохраняя характерные для них величины в течение определенного времени. Основной характеристикой надежности систем служит вероятность безотказной работы. Организм повышает свою надежность различными способами:

1) путем усиления регенеративных процессов, восстанавливающих погибшие клетки,

2) парностью органов (почки, доли легкого и др.),

3) использованием клеток и капилляров в работающем и неработающем режиме: по мере нарастания функции включаются ранее не функционирующие,

4) использованием охранительного торможения,

5) достижением одного и того же результата разными поведенческими действиями.

Физиология изучает жизнедеятельность организма в норме. **Норма** — это пределы оптимального функционирования живой системы, трактуется по-разному:

а) как средняя величина, характеризующая какую-либо совокупность событий, явлений, процессов,

б) как среднестатистическая величина,

в) как общепризнанное правило, образец.

Физиологическая норма это *биологический оптимум жизнедеятельности*; нормальный организм *это оптимально функционирующая система*. Под оптимальным функционированием живой системы, понимают наиболее согласованное и эффективное сочетание всех ее процессов, лучшее из реально возможных состояний, соответствующее определенным условиям деятельности этой системы.

**Механизм** — способ регулирования процесса или функции. В физиологии принято рассматривать механизмы регуляции: *местный* (например, растяжение сосудов при повышении артериального давления), *гуморальный* (влияние на функции и процессы гормонов или гуморальных агентов), *нервный* (усиление или ослабление процессов при возбуждении или торможении импульсации в первых), *центральный* (командные посылки из центральной нервной системы).

Под **регуляцией** понимают минимизацию отклонения функций либо их изменение с целью обеспечения деятельности органов и систем. Этот термин употребляют только в физиологии, а в технических и междисциплинарных науках ему соответствуют понятия "управление" и "регулирование". В этом случае *автоматическим регулированием* называется либо поддержание постоянства некоторой регулируемой величины, либо ее изменение по заданному закону (*программное регулирование*), либо в соответствии с некоторым изменяемым внешним процессом (*следящее регулирование*). **Автоматическим управлением** называется более обширная совокупность действий, направленных на поддержание или улучшение функционирования управляемого объекта в соответствии с целью управления. Кроме решения задач регулирования, автоматическое управление охватывает механизмы самонастройки (*адаптации*) систем управления в соответствии с изменением параметров объекта или внешних воздействий, автоматического выбора наилучших режимов из нескольких возможных. В силу этого термин "**управление**" более точно отражает принципы регулирования в живых системах. В случае программного регулирования регуляция осуществляется "*по возмущению*", в случае следящего — "*по отклонению*".

**Реакцией** называют изменения (усиление или ослабление) деятельности организма или его составляющих в ответ на *раздражение* (внутреннее или внешнее). Реакции могут быть *простые* (например, сокращение мышцы, выделение секрета железой) или *сложные* (пищедобывание). Они могут быть *пассивными*, возникающими в результате внешних механических усилий, либо *активными* в виде целенаправленного действия, осуществляемого в результате нервных или гуморальных влияний, или под контролем сознания и воли.

**Секрет** — специфический продукт жизнедеятельности клетки, выполняющий определенную функцию и выделяющийся на поверх-

ность эпителия или во внутреннюю среду организма. Процесс выработки и выделения секрета называется ***секрецией***. По характеру секрет делят на ***белковый*** (серозный), ***слизистый*** (мукоидный), ***смешанный*** и ***липидный***.

**Раздражение** — воздействие на живую ткань внешних или внутренних ***раздражителей***. Чем сильнее раздражение, тем сильнее (до определенного предела) и ответная реакция ткани; чем длиннее раздражение, тем сильнее (до определенного предела) и ответная реакция ткани.

**Раздражитель** — факторы внешней и внутренней среды или их изменения, которые оказывают на органы и ткани влияния, выражающиеся в изменении активности последних. В соответствии с физической природой воздействия раздражители делят на механические, электрические, химические, температурные, звуковые и т.д. Раздражитель может быть по величине ***пороговым***, т.е. оказывающим минимальное эффективное воздействие; ***максимальным***, предъявление которого вызывает эффекты, не изменяющиеся при усилении раздражителя; ***сверхсильным***, действие которого может оказывать повреждающий и болевой эффект, или приводить к неадекватным ощущениям.

**Рефлекторная реакция** — ответное действие или процесс в организме (системе, органе, ткани, клетке), вызванные ***рефлексом***.

**Рефлекс** — возникновение, изменение или прекращение функциональной активности органов, тканей или целостного организма, осуществляемое при участии центральной нервной системы в ответ на раздражение ***нервных окончаний*** (рецепторов).

Под влиянием различных стимулов, вследствие свойства живой протоплазмы **возбудимости**, в организме осуществляются процессы возбуждения и торможения. ***Возбудимость*** — способность живых клеток воспринимать изменения внешней среды и отвечать на эти изменения реакцией возбуждения. Чем ниже пороговая сила раздражителя, тем выше возбудимость, и наоборот. ***Возбуждение*** — активный физиологический процесс, которым некоторые живые клетки (нервные, мышечные, железистые) отвечают на внешнее воздействие. ***Возбудимые ткани*** — ткани, способные в ответ на действие раздражителя переходить из состояния физиологического покоя в состояние возбуждения. В принципе, все живые клетки обладают возбудимостью, но в физиологии к этим тканям принято относить преимущественно нервную, мышечную, железистую. Результатом возбуждения является возникновение деятельности организма или его составляющих; следствием ***торможения*** является подавление или угнетение деятельности клеток, тканей или органов, т.е. процесс, приводящий к уменьшению или предупреждению возбуждения. Возбуждение и торможение представляют собой взаимопротивоположные и взаимосвязанные процессы. Так, возбуждение может при его усилении переходить в торможение, а торможение способно усиливать последующее возбуждение. Для вызова возбуждения раздражитель должен быть определенной силы, равный или превышающий ***порог возбуждения***, под которым понимают ту минимальную силу

раздражения, при которой возникает минимальная по величине реакция раздражаемой ткани.

**Автоматия** — свойство некоторых клеток, тканей и органов возбуждаться под влиянием возникающих в них импульсов, без влияния внешних раздражителей. Например, автоматия сердца — способность миокарда ритмически сокращаться под влиянием импульсов, возникающих в нем самом.

**Лабильность** — свойство живой ткани, определяющее ее функциональное состояние. Под лабильностью понимают скорость реакций, лежащих в основе возбуждения, т.е. способность ткани осуществлять единичный процесс возбуждения в определенный промежуток времени. Предельный ритм импульсов, который возбудимая ткань в состоянии воспроизвести в единицу времени, является ***мерой лабильности***, или ***функциональной подвижности*** ткани.

Важной особенностью человека и высших животных является **постоянство** химического состава и физико-химических свойств внутренней среды организма. Для обозначения этого постоянства используется понятие **гомеостазис** (гомеостаз) — совокупность физиологических механизмов, поддерживающих биологические константы организма на оптимальном уровне. Такими константами являются: температура тела, осмотическое давление крови и тканевой жидкости, содержание в них ионов натрия, калия, кальция, хлора и фосфора, а также белков и сахара, концентрация водородных ионов и др. Это постоянство состава, физико-химических и биологических свойств внутренней среды является не абсолютным, а ***относительным*** и ***динамическим***; оно постоянно коррелируется в зависимости от изменений внешней среды и в результате жизнедеятельности организма.

**Внутренняя среда организма** — совокупность жидкостей (кровь, лимфа, тканевая жидкость), принимающих непосредственное участие в процессах обмена веществ и поддержания гомеостазиса в организме.

**Обмен веществ и энергии** состоит в поступлении в организм из внешней среды различных веществ, в их изменении и усвоении с последующим выделением образующихся из них продуктов распада. Обмен веществ (***метаболизм***) представляет собой совокупность протекающих в живых организмах химических превращений, обеспечивающих их рост, жизнедеятельность, воспроизведение, постоянный контакт и обмен с окружающей средой. Потенциальная, т.е. скрытая, химическая энергия сложных химических соединений при их расщеплении освобождается и превращается в тепловую, механическую, электрическую. При этом в организме в основном освобождается ***тепловая*** и ***механическая энергия***. Освобождение же ***электрической энергии*** количественно ничтожно, однако этот вид энергии имеет важнейшее физиологическое значение, например, для функций нервной системы. Организм человека и животных не способен использовать свободную энергию внешней среды, например, энергию солнечных лучей. Он черпает энергию, освобождаемую при жизненных процессах, путем расщепления усвоенных, т.е. поступивших в жидкости организма и затем вошедших в состав протоплазмы живой клетки, органических питательных веществ. Процессы обмена

веществ разделяют на две группы: ассимиляторные и диссимиляторные. Под ***ассимиляцией*** понимают процессы усвоения веществ, поступающих в организм из внешней среды; образования более сложных химических соединений из простых, а также происходящий в организме синтез живой протоплазмы. ***Диссимиляция*** — это разрушение, распад, расщепление входящих в состав протоплазмы веществ, в частности, белковых соединений.

**Компенсаторные механизмы** — адаптивные реакции, направленные на устранение или ослабление функциональных сдвигов в организме, вызванных неадекватными факторами среды. Это динамичные, быстро возникающие физиологические средства аварийного обеспечения организма. Они мобилизуются, как только организм попадает в неадекватные условия, и постепенно затухают по мере развития ***адаптационного процесса***. Например, под воздействием холода усиливаются процессы производства и сохранения тепловой энергии, повышается обмен веществ, в результате рефлекторного сужения периферических сосудов (особенно кожи) уменьшается теплоотдача. Компенсаторные механизмы служат составной частью резервных сил организма. Обладая высокой эффективностью, они могут поддерживать относительно стабильный гомеостазис достаточно долго, для развития устойчивых форм адаптационного процесса.

**Адаптация** — процесс приспособления организма к меняющимся условиям среды, что означает возможность ***приспособления человека*** к общеприродным, производственным или социальным условиям. Она обеспечивает работоспособность, максимальную продолжительность жизни и репродуктивность в неадекватных условиях среды. В качестве важного компонента адаптивной реакции организма выступает ***стресс–синдром*** — сумма неспецифических реакций, создающих условия для активации гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой системы, увеличения поступления в кровь и ткани адаптивных гормонов, кортикостероидов и катехоламинов, стимулирующих деятельность гомеостатических систем. Адаптивная роль неспецифических реакций заключается в их способности повышать ***резистентность*** (сопротивляемость) организма к различным факторам среды.

Хотя физиология является единой и целостной наукой о функциях организмов животных и человека, ее подразделяют на несколько, в значительной степени самостоятельных, но тесно связанных между собой областей. В этом плане обычно выделяют общую и частную физиологию, сравнительную и эволюционную, а также специальную (или прикладную) физиологию и физиологию человека.

**Общая физиология** исследует природу процессов, общих для организмов различных видов, а также закономерности реакций организма и его структур на воздействия внешней среды. В связи с этим изучаются такие процессы и свойства, как сократимость, возбудимость, раздражимость, торможение, энергетические и метаболические процессы, общие свойства биологических мембран, клеток, тканей.

**Частная физиология** изучает функции тканей (мышечной, нервной и др.), органов (мозга, сердца, почек и др.), систем (пищеварения, кровообращения, дыхания и др.).

**Сравнительная физиология** посвящена изучению сходства и различия каких-либо функций у разных представителей животного мира с целью выявления причин и общих закономерностей изменения функций или появления новых. Особое внимание при этом уделяется выяснению механизмов качественных и количественных изменений физиологических процессов, появившихся в течение видового и индивидуального развития живых существ.

**Эволюционная физиология** объединяет исследования общебиологических закономерностей и механизмов появления, развития и становления физиологических функций у человека и животных в онто- и филогенезе.

**Специальная (прикладная) физиология** изучает закономерности изменения функций организма в связи с его специфической деятельностью, практическими задачами или конкретными условиями обитания. В практическом отношении существенное значение имеет физиология сельскохозяйственных животных. К проблемам специальной физиологии иногда относят некоторые разделы физиологии человека (авиационную, космическую, подводную физиологию и др.).

В плане задач **физиологии человека** выделяются:

1) *Авиационная физиология* — раздел физиологии и *авиационной медицины*, ориентированный на исследования реакций организма человека при воздействии на него авиационных полетов с целью разработки методов и средств защиты летного состава от неблагоприятных производственных факторов.

2) *Военная физиология* — раздел физиологии и *военной медицины*, в рамках которого изучаются закономерности регуляции функций организма в условиях учебно-боевой и боевой обстановки.

3) *Возрастная физиология* — исследующая возрастные особенности формирования и угасания функций органов, систем и организма человека от момента зарождения до прекращения его индивидуального (онтогенетического) развития.

4) *Клиническая физиология* — в рамках которой изучаются роль и характер изменений физиологических процессов в организме человека при развитии и установлении патологических состояний в его органах или системах.

5) *Космическая физиология* — раздел физиологии и *космической медицины*, связанный с изучением реакций организма человека на воздействие факторов космического полета (невесомость, гиподинамия и др.) с целью разработки методов и средств защиты человека от их неблагоприятных влияний.

6) *Психофизиология* — область психологии и физиологии человека, состоящая в изучении объективно регистрируемых сдвигов физиологических функций, сопровождающих психические процессы восприятия, запоминания, мышления, эмоций и др.

7) *Физиология спорта* — исследующая функции организма человека при тренировочных и состязательных упражнениях.

8) *Физиология труда* — изучающая физиологические процессы и особенности их регуляции во время трудовой деятельности человека с целью физиологического обоснования путей и средств организации

труда, способствующих длительному поддержанию работоспособности на высоком уровне.

9) *Экологическая физиология* — объединяющая исследования особенностей жизнедеятельности человека в зависимости от климато-географических условий и конкретной среды обитания.

Для человека характерны состояния: бодрствования, работоспособности, утомления, отдыха и сна.

**Бодрствование** — уровень активности мозга, достаточно высокий для активного взаимодействия организма с внешней средой *целенаправленного поведения*. У человека важнейшими признаками бодрствования являются сознание и мышление, у животных условнорефлекторная деятельность.

**Работоспособность** — способность человека на протяжении заданного времени и с определенной эффективностью выполнять максимально возможный объем работы, которая может быть умственной или физической.

**Утомляемость** — свойство организма или отдельных его частей быть подверженным утомлению. *Утомление* — функциональное состояние человека (или участвующих в работе систем), временно возникающее под влиянием продолжительной или интенсивной работы (деятельности) и приводящее к снижению ее эффективности.

**Отдых** — состояние покоя после определенного вида деятельности или специально организованная активность для устранения утомления и ускорения восстановления работоспособности. Отдых может быть *активным* (заполненным видом деятельности, отличающейся от выполняемого труда) или *пассивным* (связанным с пребыванием в условиях относительного покоя).

**Сон** — функциональное состояние человека, характеризующееся отсутствием целенаправленной деятельности, отключенностью от сенсорных воздействий внешнего мира, специфическими соматовегетативными проявлениями. Наиболее постоянным и существенным признаком сна является понижение активности нервной системы, в первую очередь коры головного мозга.

Человеку присущ возраст, который в ряде случаев определяет количество и качество деятельности, степень возможности выполнения функций его органами и системами.

**Возраст** — характеристика конкретной стадии (периода) биологического и социально-психологического развития личности. В общих чертах, возрастные периоды это те или иные сроки, необходимые для завершения определенного этапа развития (морфологического, физиологического, психического и др.). В развитии человека различают внутриутробный период (*пренатальный*) и внеутробный (*постнатальный*). **Геронтология** — наука о старении человека. В ее состав включают *биологию старения* (физиологический процесс возрастных изменений, имеющий в основе наследственно запрограммированный характер ограничения адаптационно-регуляторных механизмов и неизбежно приводящий к старости), *гериатрию* (область клинической медицины, изучающая болезни людей пожилого и старческого возраста, их диагностику, профилактику и лечение), *геронтопсихо-*

***логию*** (изучение с помощью психологических методик психики и поведения людей пожилого и старческого возраста). Основной целью геронтологии является изыскание средств продления активной и полноценной жизни человека.

Целенаправленная деятельность человека определяется мотивацией и обычно сопровождается эмоциями.

**Мотивация** (побуждение, влечение) — это субъективно переживаемое состояние, возникающее под влиянием внутренних потребностей организма и побуждающее к свершению действий, направленных на удовлетворение этих потребностей. Примером могут служить пищевая, половая мотивации и др.

**Эмоции** — отражение в мозге человека какой-либо актуальной потребности и вероятности (возможности) ее удовлетворения. Оценку этой вероятности субъект производит на основе врожденного и реже приобретенного индивидуального опыта, непроизвольно сопоставляя информацию о средствах, времени и ресурсах, прогностически необходимых для достижения цели, с информацией, поступающей в данный момент. Возрастание вероятности достижения цели в результате поступления новой информации порождает ***положительные эмоции***, активно максимизируемые субъектом с целью их усиления, продления, повторения. Падение вероятности, по сравнению с ранее имевшимся прогнозом, ведет к ***отрицательным эмоциям***, которые субъект стремится минимизировать, т.е. ослабить, прервать, предотвратить.

Одной из характерных защитных реакций организма является **иммунитет**, под которым имеется в виду способность организма защищаться от генетически чужеродных тел и веществ. У человека иммунная система представлена группой органов (лимфатические узлы, вилочковая железа, селезенка, костный мозг) и специализированными клетками (микро- и макрофаги).

Физиология человека является ***теоретической основой всех практических медицинских дисциплин***, так как без знания нормального хода физиологических процессов и характеризующих их величин, врач не может лечить больного, пытаясь восстановить норму при развившейся патологии. В этом случае ему надо искать, какие механизмы регуляции функции нарушены и стремиться их вернуть к норме или компенсировать.

**Задачей физиологии** является не только установление факта, свидетельствующего о том, ***что происходит*** с той или иной функцией во время жиздеятельности человека или животного, но, главное, выяснение с помощью ***каких механизмов*** реализуется функция, с ***какой целью*** обеспечивается данная функция в той или иной системе, органе, ткани или клетке. Речь идет, другими словами, об определении ***физиологического смысла функций или процессов и выяснении механизмов их регуляции***. При этом уровни изучения физиологических процессов могут быть различными: организменный, системный, органный, тканевой, клеточный и субклеточный. В этих случаях соответственно изучаются функции целостного организма (например, поведение человека), функции отдельных систем (пище-

варения, выделения...) органов (печень, почки...), тканей (соединительной, мышечной), клеток (лейкоциты, макрофаги...), а также ионные и молекулярные основы физиологических механизмов их функционирования.

# Глава 1. Основные механизмы деятельности клеток*

*Клетка* является основной структурно-функциональной единицей всех живых организмов. В ней сосредоточены основные свойства живого организма — способность размножаться, видоизменяться в ходе развития, использовать энергию, ранее аккумулированную в органических соединениях, реагировать на раздражение, поддерживать обмен с окружающей средой, адаптироваться (приспосабливаться) к ее изменениям, восстанавливать свою целостность.

К общим свойствам клеток организма, поддающимся объективной регистрации и обуславливающим их функции, относят **раздражимость** — способность клетки отвечать на раздражитель физической, химической или электрической природы, **возбудимость** — способность клетки отвечать реакцией возбуждения на действие раздражителя, **проводимость** — волна возбуждения, распространяющаяся по клеточной поверхности от места действия раздражителя, **сократимость** — укорочение клетки в ответ на раздражение, **поглощение** и **усвоение** — способность клетки поглощать и использовать питательные вещества с ее поверхности, **секрецию** — способность клетки синтезировать новые вещества и выделять их для использования другими клетками организма, **экскрецию** — способность клетки выделять через свою поверхность конечные продукты **метаболизма** — чужеродные вещества, остатки клеточных органелл, **дыхание** — способность окислять пищевые вещества, высвобождая из них энергию, **рост** — увеличение массы, **размножение** — воспроизводство подобных клеток.

В связи со специализацией органов и тканей в организме формируются разные типы клеток — *эпителиальные, соединительные, мышечные, нервные* и т.д. Главными компонентами клетки являются *ядро* и *цитоплазма*. Важную роль в обеспечении внутри- и межклеточного обмена, его регуляции играют *мембраны* клетки.

## 1.1. Клеточная (плазматическая) мембрана, ее основные функции

Клетки отделены от внутренней среды организма *клеточной* или *плазматической мембраной*. Мембрана обеспечивает: 1) избирательное проникновение в клетку и из нее молекул и ионов, необходимых для выполнения специфических функций клеток; 2) избира-

---

*В подготовке разделов 1.6–1.9 принимал участие проф.М.Б.Баскаков

тельный транспорт ионов через мембрану, поддерживая трансмембранную разницу электрического потенциала; 3) специфику межклеточных контактов.

Благодаря наличию в мембране многочисленных рецепторов, воспринимающих химические сигналы — гормоны, медиаторы и другие биологически активные вещества, она способна изменять метаболическую активность клетки. Мембраны обеспечивают специфику иммунных проявлений, благодаря наличию на них антигенов — структур, вызывающих образование антител, способных специфически связываться с этими антигенами.

Ядро и органеллы клетки также отделены от цитоплазмы мембранами, которые предупреждают свободное движение воды и растворенных в ней веществ из цитоплазмы в них и наоборот. Это создает условия для разделения биохимических процессов, протекающих в различных *отсеках* (компартментах) внутри клетки.

**Структура мембраны клетки.** Мембрана клетки — эластичная структура, толщиной от 7 до 11 нм (рис.1.1). Она состоит, в основном, из липидов и белков. От 40 до 90% всех липидов составляют фосфолипиды–фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, сфингомиелин и фосфатидилинозит. Важным компонентом мембраны являются гликолипиды, представленные цереброзидами, сульфатидами, ганглиозидами и холестерином. Основной структурой мембраны клетки является двойной слой фосфолипидных молекул. За счет гидрофобных взаимодействий углеводные цепочки липидных молекул удерживаются друг возле друга в вытянутом состоянии. Группы же фосфолипидных молекул обоих слоев взаимодействуют с белковыми молекулами, погруженными в липидную

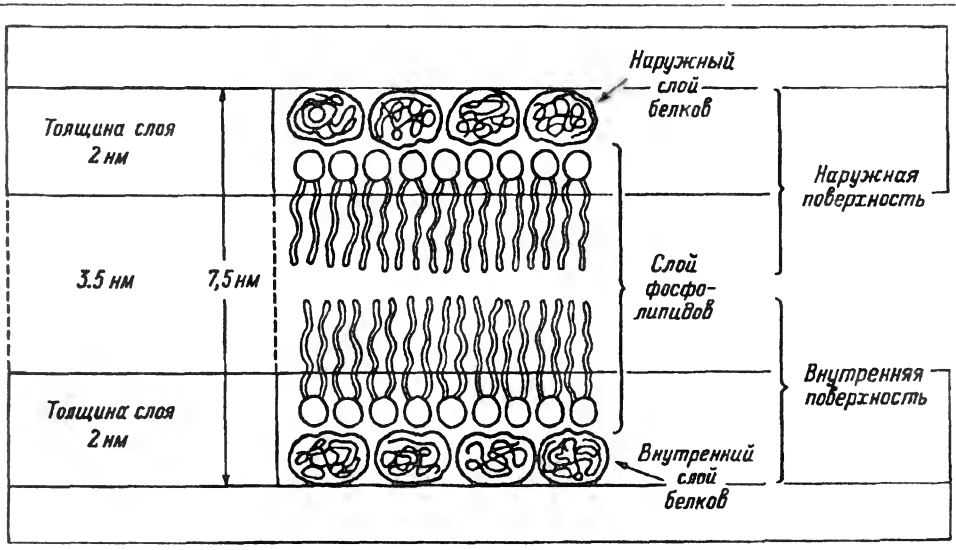



**Рис.1.1** Организация мембраны.

мембрану. Благодаря тому, что большинство липидных компонентов бислоя находится в жидком состоянии, мембрана обладает подвижностью, совершает волнообразные движения. Ее участки, а также белки, погруженные в липидный бислой, перемещаются из одной ее части в другую. Подвижность (текучесть) мембран клеток облегчает процессы транспорта веществ через мембрану.

Белки мембраны клеток представлены, в основном, гликопротеинами. Различают ***интегральные*** белки, проникающие через всю толщу мембраны и ***периферические*** белки, прикрепленные только к поверхности мембраны, в основном, к внутренней ее части. Периферические белки почти все функционируют как энзимы (ацетилхолинестераза, кислая и щелочная фосфатазы и др.). Но некоторые энзимы также представлены интегральными белками — АТФ-аза. Интегральные белки обеспечивают селективный обмен ионов через каналы мембран между экстрацеллюлярной и интрацеллюлярной жидкостью, а также действуют как белки — переносчики крупных молекул. Рецепторы и антигены мембраны могут быть представлены как интегральными, так и периферическими белками. Белки, примыкающие к мембране с цитоплазматической стороны, относятся к цитоскелету клетки. Они могут прикрепляться к мембранным белкам. Так, белок полосы 3 (номер полосы при электрофорезе белков) эритроцитарных мембран объединяется в ансамбль с другими молекулами цитоскелета — спектрином через низкомолекулярный белок анкирин (рис.1.2).

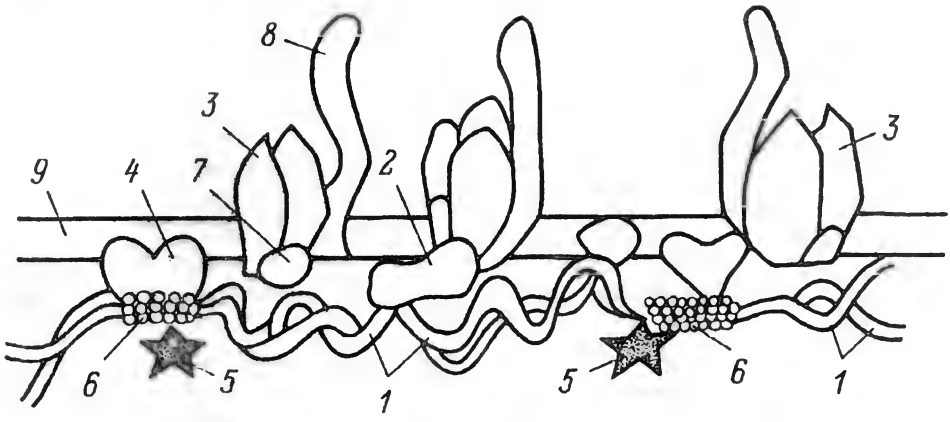



**Рис.1.2** Схема расположения белков в примембранном цитоскелете эритроцитов.
1 — спектрин; 2 — анкирин; 3 — белок полосы 3;
4 — белок полосы 4,1; 5 — белок полосы 4,9;
6 — олигомер актина; 7 — белок 6; 8 — гликофорин А;
9 — мембрана.

Спектрин является основным белком цитоскелета, составляющим двумерную сеть, к которой прикрепляется *актин*. Актин образует

*микрофиламенты*, представляющие собой сократительный аппарат цитоскелета. Цитоскелет позволяет клетке проявлять гибкоэластические свойства, обеспечивает дополнительную прочность мембраны. Большинство интегральных белков — гликопротеины. Их углеводная часть выступает из клеточной мембраны наружу. Многие гликопротеины обладают большим отрицательным зарядом из-за значительного содержания сиаловой кислоты (например, молекула гликофорина). Это обеспечивает поверхности большинства клеток отрицательный заряд, способствуя отталкиванию других отрицательно заряженных объектов. Углеводные выступы гликопротеинов являются носителями антигенов групп крови, других антигенных детерминант клетки, они действуют как рецепторы, связывающие гормоны. Гликопротеины образуют адгезивные молекулы, обуславливающие прикрепление клеток одна к другой, т.е. тесные межклеточные контакты.

**Особенности обмена веществ в мембране.** Мембранные компоненты подвержены многим метаболическим превращениям под влиянием *ферментов*, расположенных на их мембране или внутри ее. К ним относятся окислительные ферменты, играющие важную роль в модификации гидрофобных элементов мембран — холестерина и др. В мембранах же при активации ферментов — фосфолипаз происходит образование из арахидоновой кислоты биологически активных соединений — простагландинов и их производных. В результате активации метаболизма фосфолипидов в мембране образуются тромбоксаны, лейкотриены, оказывающие мощное воздействие на адгезию тромбоцитов, процесс воспаления и др.

В мембране непрерывно протекают процессы обновления ее компонентов. Так, время жизни мембранных белков колеблется от 2 до 5 дней. Однако в клетке существуют механизмы, обеспечивающие доставку вновь синтезированных молекул белка к мембранным рецепторам, облегчающим встраивание белка в мембрану. "Узнавание" данного рецептора вновь синтезированным белком облегчается образованием сигнального пептида, помогающего найти на мембране рецептор. Липиды мембраны отличаются также значительной скоростью обмена, что требует для синтеза этих компонентов мембраны большого количества жирных кислот.

На специфику липидного состава мембран клеток влияют изменения среды обитания человека, характера его питания. Например, увеличение в пище жирных кислот с ненасыщенными связями увеличивает жидкое состояние липидов мембран клеток различных тканей, приводит к благоприятному для функции мембраны клетки изменению отношения фосфолипидов к сфингомиелинам и липидов к белкам. Избыток холестерина в мембранах, напротив, увеличивает микровязкость их бислоя фосфолипидных молекул, понижая скорость диффузии некоторых веществ через мембраны клеток. Пища, обогащенная витаминами А, Е, С, Р улучшает обмен липидов в мембранах эритроцитов, снижает микровязкость мембран. Это повышает деформируемость эритроцитов, облегчает выполнение ими транспортной функции (глава 6). Дефицит жирных кислот и холес-

терина в пище нарушает липидный состав и функции мембран клеток. Например, дефицит жиров нарушает функции мембраны нейтрофилов, что угнетает их способность к движению и *фагоцитозу* (активный захват и поглощение микроскопических инородных живых объектов и твердых частиц одноклеточными организмами или некоторыми клетками).

В регулировании липидного состава мембран и их проницаемости, регуляции пролиферации клеток важную роль играют активные формы кислорода, образующиеся в клетке сопряженно с нормально протекающими метаболическими реакциями (микросомальным окислением и др.). Образующиеся активные формы кислорода — супероксидный радикал ($O_2^-$), перекись водорода ($H_2O_2$) и др. представляют собой чрезвычайно реакционноспособные вещества. Их основным субстратом в реакциях свободнорадикального окисления являются ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав фосфолипидов мембран клетки (так называемые реакции перекисного окисления липидов). Интенсификация этих реакций может вызвать повреждение мембраны клетки, ее барьерной, рецепторной и обменной функций, модификацию молекул нуклеиновых кислот и белков, что ведет к мутациям и инактивации ферментов.

В физиологических условиях интенсификация перекисного окисления липидов регулируется антиоксидазной системой клеток, представленной ферментами, инактивирующими активные формы кислорода — супероксиддисмутазой, каталазой, пероксидазой и веществами, обладающими антиокислительной активностью — токоферолом (витамин Е), убихиноном и др. Выраженный *защитный эффект* на мембраны клетки (цитопротекторный эффект) при различных повреждающих воздействиях на организм оказывают простагландины Е и $J_2$, "гася" активацию свободнорадикального окисления. Простагландины защищают слизистую желудка и гепатоциты от химических повреждений, нейроны, клетки нейроглии, кардиомиоциты — от гипоксических повреждений, скелетные мышцы — при тяжелой физической нагрузке. Простагландины, связываясь со специфическими рецепторами на клеточных мембранах стабилизируют бислой последних, уменьшают потерю мембранами фосфолипидов.

**Функции рецепторов мембран.** Химический или механический сигнал вначале воспринимается рецепторами мембраны клетки. Следствием этого является химическая модификация мембранных белков, влекущая активацию "вторичных посредников", обеспечивающих быстрое распространение сигнала в клетке к ее геному, энзимам, сократительным элементам и т.д. Схематично трансмембранная передача сигнала в клетке может быть представлена следующим образом. Возбужденный воспринятым сигналом рецептор активирует $\gamma$-белки мембраны клетки. Это происходит при связывании ими гуанозинтрифосфата (ГТФ). Взаимодействие комплекса "ГТФ-$\gamma$-белки", в свою очередь, активирует фермент — предшественник вторичных посредников, расположенный на внутренней стороне мембраны. Предшественником одного вторичного посредника — цАМФ,

образующегося из АТФ, является фермент аденилатциклаза; предшественником других вторичных посредников — инозитол-трифосфата и диацилглицерина, образующихся из фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата мембраны, является фермент фосфолипаза С. Кроме того, инозитолтрифосфат мобилизует в клетке еще один вторичный посредник — ионы кальция, участвующие практически во всех регуляторных процессах в клетке. Так, например, образовавшийся инозитолтрифосфат вызывает выброс кальция из эндоплазматического ретикулума и повышение его концентрации в цитоплазме, тем самым включая различные формы клеточного ответа. С помощью инозитолтрифосфата и диацилглицерина регулируется функция гладких мышц и $\beta$-клеток поджелудочной железы ацетилхолином, передней доли гипофиза тиреотропин-релизинг фактором, ответ лимфоцитов на антиген и т.д. В некоторых клетках роль вторичного посредника выполняет цГМФ, образующийся из ГТФ с помощью фермента гуанилатциклазы. Он служит, например, вторичным посредником для натрийуретического гормона в гладких мышцах стенок кровеносных сосудов. цАМФ служит вторичным посредником для многих гормонов — адреналина, эритропоэтина и др. (глава 3).

## 1.2. Цитоплазма. Клеточные органеллы (органоиды) и их основные функции.

*Цитоплазма* содержит различные структуры, расположенные в цитозоле. Цитозоль состоит из воды и находящихся в ней молекул — белков, глюкозы, электролитов, небольших количеств фосфолипидов, холестерина и т.д. Она служит средой для обмена веществ между различными *органеллами*. К последним относят ***эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, лизосомы, пероксисомы, микрофиламент*** и ***микротрубочки, митохондрии, рибосомы***. Часть цитоплазмы, прилегающая к мембране клетки и содержащая большое количество микрофиламента, называется *эктоплазмой*. Цитоплазма между нею и ядерной мембраной называется *эндоплазмой*.

**Эндоплазматический ретикулум** (ЭР) — система связанных между собой канальцев и полостей, образованных *уплощенными мешочками*. Их стенки состоят из бислойных липидных мембран, содержащих белки, фосфолипиды и большое количество ферментов. Размеры и форма ЭР зависят от функциональной активности его клетки. Внутреннее пространство ЭР отделено от цитоплазмы двойной ядерной мембраной и заполнено *эндоплазматическим матриксом*, отличным по составу от окружающей цитоплазмы. ЭР имеет также непосредственные контакты с митохондриальной и плазматической мембраной. Мембраны ЭР располагают ферментами, способными "накачивать" катионы кальция в ретикулум. Удержание катионов кальция в ретикулуме играет функциональную роль, например, в сократительных клетках (скелетных, гладких и сердечной мышцах), в которых механическая активность связана с увеличением свободного кальция в цитоплазме.

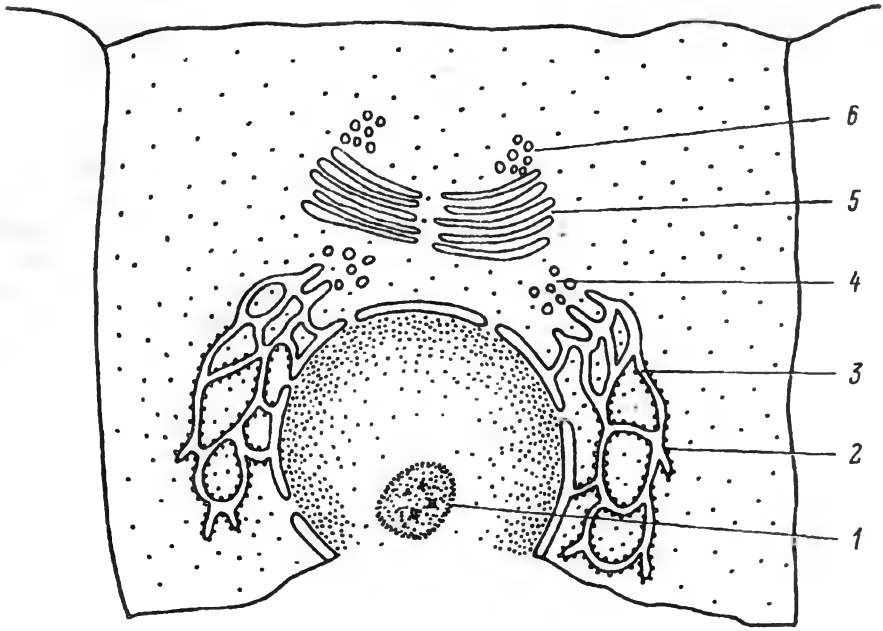



**Рис.1.3** Взаимоотношения эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи и ядерной оболочки.
*Эндоплазматический ретикулум гранулярный (2), гладкий (3); транспортные везикулы эндоплазматического ретикулума (4), аппарата Гольджи (5), секреторные везикулы (6), ядрышко в ядре клетки (1).*

Эндоплазматический ретикулум различают (рис.1.3): ***шероховатый*** (гранулярный) ЭР, связанный с прилегающими к нему рибосомами, и ***гладкий*** (агранулярный) ЭР, лишенный рибосом. Внутренняя часть гранулярного ЭР аккумулирует синтезированные рибосомами белки, которые транспортируются эндоплазматической сетью в составе транспортных пузырьков в аппарат Гольджи, а также к плазматической мембране клетки. Поэтому клетки, обильно синтезирующие белки — либо для секреции (гормоны в эндокринных клетках, антитела в плазмоцитах), либо для депонирования в специальных гранулах (ферменты в гранулах лейкоцитов) — богаты гранулярным ЭР. Напротив, клетки, синтезирующие белки для постоянной функции в цитоплазме (например, гемоглобин в эритробластах) содержат свободные полирибосомы, не связанные с ЭР. Белковые молекулы поступают через стенку ЭР в заполняющее его полужидкое, вязкое вещество — ***эндоплазматический матрикс*** и почти все они немедленно гликозилируются под влиянием ферментов его мембраны (оставшиеся белки присоединяют углеводную группу в аппарате Гольджи). Поэтому белки ЭР представлены, в основном, гликопротеинами.

В агранулярном ЭР синтезируются липидные вещества (фосфолипиды, стероиды), содержатся ферменты, необходимые для синтеза гликогена в цитоплазме, протекают энзимные процессы, обеспечивающие

детоксикацию ядовитых веществ, их биотрансформацию, т.е. ряд химических превращений в ходе микросомального окисления (окисления молекул субстрата фиксацией на них молекул кислорода). Микросомальная система окисления представлена мультиэнзимным комплексом, состоящим из монооксидаз, включая цитохром Р–450, гемопротеин, цитохром Р–450 флавопротеинредуктазу и восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ · Н). Этот комплекс сконцентрирован в печени, легких, обкладочных клетках желудка, плаценте, где он осуществляет окисление ксенобиотиков — чужеродных веществ естественного и искусственного происхождения, поступающих в организм с пищей и вдыхаемым воздухом, а также биологически активных метаболитов — стероидных гормонов, простагландинов, желчных кислот и др. Здесь же содержатся энзимы, обеспечивающие гидролиз, связывание с глюкуроновой кислотой детоксицируемых субстанций. Эти вещества в результате микросомального окисления оказываются относительно безвредными для организма и выводятся из него в виде глюкуроновых или сульфуроновых соединений с мочой и желчью. Микросомальная система окисления может увеличивать активность под влиянием повышенного поступления ксенобиотиков в организм, т.к. последние индуцируют синтез цитохромов Р–450. Вместе с тем, некоторые ксенобиотики в ходе микросомального окисления не понижают, а повышают токсичность. Такими свойствами обладают канцерогенные (вызывающие образование злокачественных опухолей) вещества — например, содержащиеся в табачном дыме и воздухе современных городов бензпирен, бензатрацен.

В ЭР и аппарате Гольджи протекает синтез липидов и белков, используемых для обновления мембран всех органелл клетки и плазматической мембраны. Синтезированные вещества транспортируются в виде пузырьков к этим мембранам. В ЭР синтезируются ферменты лизосом, поступающие в транспортных пузырьках к поверхности аппарата Гольджи.

**Аппарат Гольджи** (внутриклеточный сетчатый аппарат, зона, комплекс Гольджи) образован системой канальцев и цистерн, представляющих собой стопку плоских мешочков, от поверхности которых отпочковываются секреторные пузырьки. Его функции тесно связаны с ЭР: от последнего отделяются транспортные пузырьки и сливаются с аппаратом Гольджи. Поступившие таким образом в аппарат Гольджи из ЭР белки и биологически активные вещества хранятся в уплотненном ("упакованном") виде в секреторных пузырьках или в формируемых здесь лизосомах.

В аппарате Гольджи синтезируются гликопротеиды, сиаловые кислоты, галактоза, а также глюкозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин–сульфат и др.). Последние являются компонентами, поддерживающими деление и созревание кроветворных клеток в костном мозге, входят в состав органического матрикса в хрящах, костях, роговице и т.д., влияя на физические свойства тканей (упругость хрящей, прозрачность роговицы и т.п.). Гликопротеиды входят в состав слизи, секретируемой бокаловидными клетками кишеч-

ника и защищающей его эпителий. Секреторные пузырьки постоянно отделяются от аппарата Гольджи, диффундируя к мембране клетки и сливаясь с ней, а содержащиеся в везикуле вещества выводятся из клетки в ходе экзоцитоза. Благодаря участию аппарата Гольджи в секреторной функции клеток, он особенно хорошо развит в секреторных и нервных клетках.

**Лизосомы** — органеллы диаметром от 250 до 800 нм, окруженные бислойной мембраной, отпочковываются от стопок мешочков аппарата Гольджи. Лизосомы, отделяющиеся от мешочка аппарата Гольджи, называют *первичными лизосомами*. Они активно участвуют в фагоцитозе и эндоцитозе и содержат в высоких концентрациях более 50 различных кислых гидролаз, обеспечивающих расщепление биологических макромолекул — белков, нуклеиновых кислот, углеводов, жиров, фагоцитированных бактерий и клеток. Лизосомы содержат также энзимы, способные расщеплять капельки жиров и гранулы гликогена, гликолипиды фагоцитированных мембран старых и поврежденных клеток. При недостатке в организме аминокислот лизосомы расщепляют поступающие в клетку альбумины до аминокислот.

Таким образом, важнейшая функция лизосом — переваривание поступившего в клетку материала. После *пиноцитоза* (втягивание в клетку капельки жидкости из окружающей среды) или *фагоцитоза*, к пузырьку с захваченным материалом начинают присоединяться одна или несколько лизосом и опорожняют в него их содержимое, формируя *вторичную лизосому*. В результате фагоцитированный материал расщепляется до аминокислот, глюкозы и др., диффундирующих через мембрану вторичной лизосомы в цитоплазму и используемых для питания и обновления клетки. Остатки вторичных лизосом (остаточные тельца) экскретируются через клеточную мембрану в ходе *экзоцитоза* (распространенный механизм внешней и внутренней секреции).

Лизосомы ответственны за регрессию физиологически увеличенной массы ткани (матки, после перенесенной беременности и родов, молочных желез в конце периода лактации). Они содержат бактерицидные факторы — лизоцим, растворяющий мембрану фагоцитированных бактериальных клеток, лактоферрин, связывающий железо, необходимое для поддержания роста бактерий. Кислый pH лизосом (около 5,0) тормозит обмен в бактериях, ускоряя их гибель. Мембрана лизосом защищает содержимое клетки от действия ее гидролитических энзимов. Но многие факторы могут оказывать повреждающее действие на мембраны лизосом — физические — замораживание и размораживание тканей, их ультразвуковое облучение, химические — детергенты, образуемые в ходе метаболизма свободные радикалы (супероксидный радикал ($O_2$), перекись водорода ($H_2O_2$). С другой стороны, ряд веществ стабилизирует лизосомы, выполняет роль протектора их мембран (кортизон и др.).

**Пероксисомы** — внешне напоминают лизосомы, но сформированы, в основном, из гладкого ЭР и содержат, главным образом,

ферменты, катализирующие образование и разложение перекиси водорода. Образование перекиси водорода происходит под действием оксидаз, а разложение — под влиянием пероксидаз или каталаз, представленных в больших количествах в пероксисомах, например, в клетках печени. Перекись водорода — один из важнейших естественных окислителей в организме.

**Митохондрии** — "энергетические станции" клетки, в которых освобождается основное количество энергии из поступивших в организм питательных веществ. Митохондрии выглядят при электронной микроскопии как округлые, овальные или удлиненные органеллы от 3 до 40 нм в длину, от 2 до 10 нм в ширину, диаметр — от 0,2 до 1 мкм. Они состоят из 2 бислойных липидно-белковых мембран: наружной и внутренней (рис.1.4). Внутренняя мембрана образует

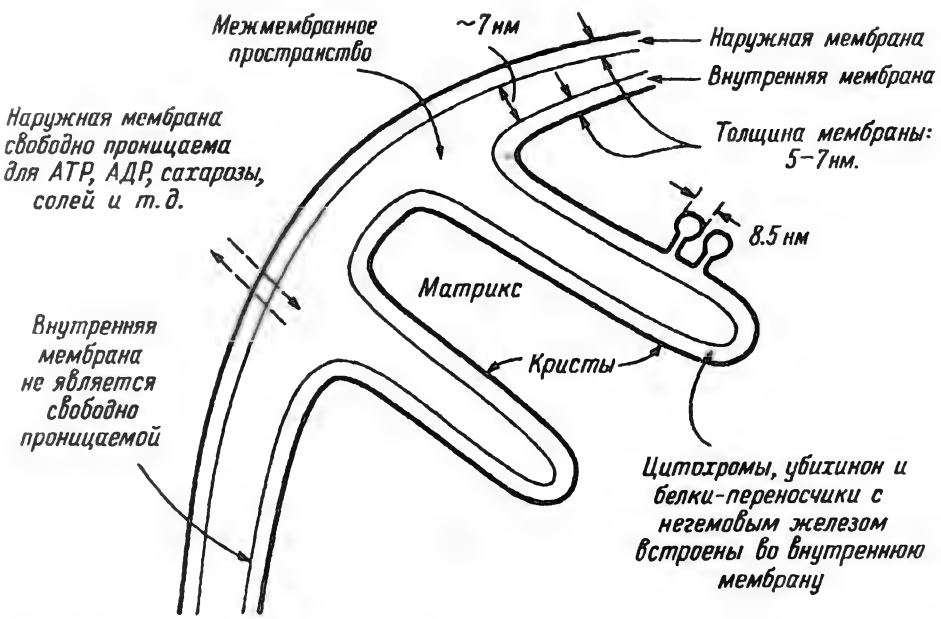



**Рис.1.4** Схема строения митохондрии.

удлинения, выступы входящие во внутреннее пространство митоходрий — кристы. Она содержит энзимы электронтранспортной цепи, состоящей из 20 переносчиков электронов. Внутренняя полость митохондрий содержит растворенные в матриксе энзимы цикла Кребса, необходимые для освобождения энергии из питательных веществ. Здесь содержатся также ферменты, участвующие в синтезе жирных кислот. В ходе реакций энзимов цикла Кребса и системы транспорта электронов внутренней мембраны митохондрий питательные вещества окисляются до $CO_2$ и воды, а освобождающаяся энергия используется для синтеза высокоэнергетической субстанции —

аденазинтрифосфата (АТФ). Затем молекулы АТФ из митохондрий диффундируют в клетку, обеспечивая энергией все клеточные функции (химическую, электрическую, осмотическую, механическую работу). Число митохондрий в клетке варьирует от 20 до $5 \cdot 10^5$, при этом они способны к самообновлению и пролиферации. Количество и размеры отдельных митохондрий увеличиваются при возрастании потребности ткани в энергии. Митохондрии содержат дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), различные классы рибонуклеиновых кислот (РНК), обеспечивающих обновление и синтез новых митохондрий.

**Микрофиламенты** — нитевидные структуры (микрофибриллы) и микротрубочки. *Микрофибриллы* — актин и миозин — компоненты сократительного аппарата клетки. *Микротрубочки* составляют основу цитоскелета, прилегающего к мембране с цитоплазматической стороны клетки. Они организованы из лежащих параллельно микроволокон, образующих длинные пустые цилиндры до 25 нм в диаметре и более 2 мкм в длину. Микротрубочки часто уложены в связки, что обеспечивает значительную прочность и жесткость цитоскелету. Микротрубочки образуются при полимеризации белка тубулина. Микрофибриллы и микротрубочки участвуют в организации митотических веретен, в процессах морфогенеза, обеспечивают движения мембраны клетки во время эндоцитоза и экзоцитоза, создают эластическую поддержку для клеточной мембраны. Благодаря микрофиламенту клетки могут изменять форму (тромбоциты при стимуляции образуют цитоплазматические выросты, усиливающие склеивание тромбоцитов друг с другом), перемещаться в тканях, образуя двигательные выступы цитоплазмы — *псевдоподии* (нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и др.). Другие специальные органоиды движения — *реснички* и *жгутики* представляют собой плазматические выросты на свободной поверхности клеток. Сокращаясь, реснички перемещают жидкость, пылевые частицы (мерцательный эпителий трахеи, бронхов), а жгутики — клетки (сперматозоиды).

**Рибосомы** — электроннoплотные частицы диаметром от 10 до 25 нм, содержащие, главным образом, рибосомальную РНК и белки. Они включают две субъединицы разной молекулярной массы. Взаимодействие с информационной РНК (иРНК) и транспортной РНК (тРНК) позволяет им обеспечить синтез белков. В цитоплазме рибосомы могут лежать отдельно одна от другой, но чаще они сгруппированы в ансамбль из 6–10 единиц, формируя *полирибосомы* (полисомы), необходимые для синтеза цепей белковых комплексов (например, легкие или тяжелые цепи иммуноглобулина, цепи $\alpha$- и $\beta$-гемоглобина и т.д.). В цитоплазме рибосомы либо связаны между собой тонкой цепью иРНК, либо свободно лежат в ней в форме изолированных гранул, но в большинстве случаев они связаны с наружной частью мембраны эндоплазматического ретикулума. Синтезированные на них белки затем транспортируются через мембрану в просвет канальцев и цистерн ретикулума.

## 1.3. Клеточное ядро. Митоз.

**Ядро** — центральный элемент клетки. Его оперативное удаление дискоординирует функции цитоплазмы. Ядро играет главную роль в передаче наследственных признаков и синтезе белков. Передача генетической информации от одной клетки к другой обеспечивается дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), содержащейся в хромосомах. Удвоение ДНК предшествует клеточному делению. Масса ядра в клетках разных тканей различна и составляет, например, 10–18% от массы гепатоцита, 60% — в лимфоидных клетках. В *интерфазе* (межмитотическом периоде) ядро представлено четырьмя элементами: хроматином, нуклеолой (ядрышком), нуклеоплазмой и ядерной мембраной.

**Хроматин** — это окрашенные основными красителями многочисленные гранулы, из которых сформированы *хромосомы*. Хромосомы же образованы комплексом нуклеопротеинов, содержащих нуклеиновые кислоты и белки. Различают два вида хроматина в находящихся в интерфазе ядрах клеток человека — *дисперсный*, слабо окрашенный хроматин (эухроматин), сформированный длинными, тонкими, переплетенными волокнами, метаболически очень активный и *конденсированный* хроматин (гетерохроматин), соответствующий районам хромосом, не вовлеченным в процессы контроля метаболической активности. Для зрелых клеток (например, крови) характерны ядра богатые плотным, конденсированным хроматином, лежащим глыбками. В ядрах соматических клеток женщин он представлен глыбкой хроматина, сближенного с мембраной ядра: это женский половой хроматин (или тельца Барра), представляющий собой конденсированную Х-хромосому. Мужской половой хроматин представлен в ядрах мужских соматических клеток глыбкой, светящейся при окраске флюорохромами. Определение полового хроматина используется, например, для установления пола ребенка по клеткам, полученным из околоплодной жидкости беременной женщины.

**Ядрышко** — внутриядерная структура сферической формы, не имеющая мембраны. Оно развито во всех клетках, отличающихся высокой активностью белкового синтеза, что связано с образованием в нем субъединиц цитоплазмы, рРНК. Например, ядрышки обнаруживаются в ядрах способных к делению клеток — лимфобластах, миелобластах и др.

**Мембрана ядра** представлена двумя листами, просвет между которыми соединен с полостью эндоплазматического ретикулума. Мембрана имеет отверстия (ядерные поры) приблизительно до 100 нм в диаметре, через которые свободно проходят макромолекулы (рибонуклеазы, РНК). Вместе с тем, ядерная мембрана и поры поддерживают микросреду ядра, обеспечивая избирательный обмен различных веществ между ядром и цитоплазмой. В малодифференцированной клетке поры занимают до 10% поверхности ядра, но с созреванием клетки их суммарная поверхность уменьшается.

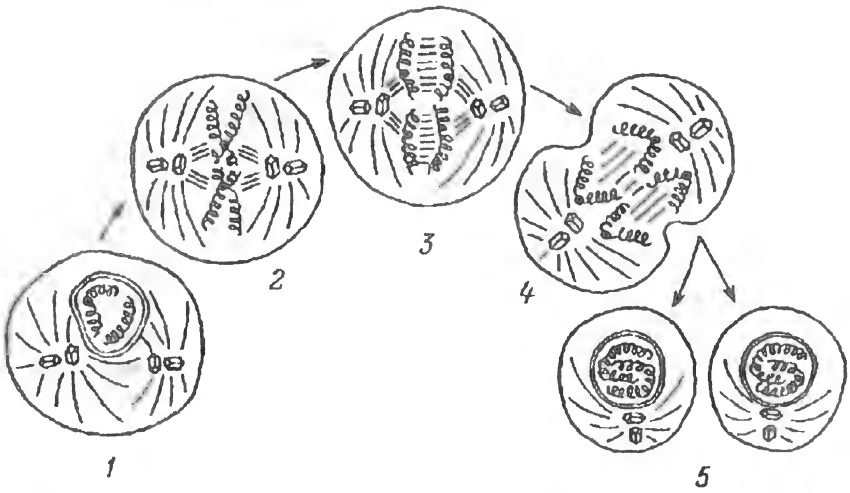



**Рис.1.5** Различные фазы митоза соматической клетки.
*1 — профаза, 2 — метафаза, 3 — анафаза, 4 — телофаза, 5 — формирование двух дочерних клеток.*

**Нуклеоплазма** (ядерный сок) представляет собой коллоидный раствор, содержащий белки, который обеспечивает обмен метаболитов и быстрое перемещение молекул РНК к ядерным порам. Количество нуклеоплазмы уменьшается при созревании или старении клетки.

**Деление клеток.** *Митоз* (рис.1.5) занимает лишь часть клеточного цикла. В клетках млекопитающих фаза митоза (М) длится около часа. За нею следует постмитотическая пауза ($G_1$), для которой характерна высокая активность биосинтеза белков в клетке, реализуются процессы транскрипции и трансляции. Продолжительность паузы около 10 часов, но это время значительно варьирует и зависит от влияния регулирующих факторов, стимулирующих и тормозящих деление клеток, от снабжения их питательными веществами. Следующая фаза клеточного цикла характеризуется ***синтезом*** (репликацией) ДНК (фаза S) и занимает около 9 часов. Далее следует ***премитотическая*** фаза $G_2$, продолжающаяся около 4 часов. Таким образом, весь клеточный цикл длится около 24 часов:

$$\underset{10ч}{G_1} \rightarrow \underset{9ч}{S} \rightarrow \underset{4ч}{G_2} \rightarrow \underset{1ч}{M}$$

Клетки могут находиться также в ***фазе покоя*** — $G_0$, длительно оставаясь вне клеточного цикла. Например, у человека до 90% стволовых кроветворных клеток находится в фазе $G_0$, но их переход из $G_0$ в $G_1$ ускоряется при возрастании потребностей в клетках крови.

Высокая чувствительность клеток к регулирующим их деление факторам в фазе $G_1$ объясняется синтезом на мембранах клеток в

этот период рецепторов гормонов, стимулирующих и ингибирующих факторов. Например, деление эритроидных клеток костного мозга в фазе $G_1$ стимулирует гормон эритропоэтин. Тормозит этот процесс ***ингибитор эритропоэза*** — вещество снижающее продукцию эритроцитов в случае уменьшения потребностей тканей в кислороде (глава 6).

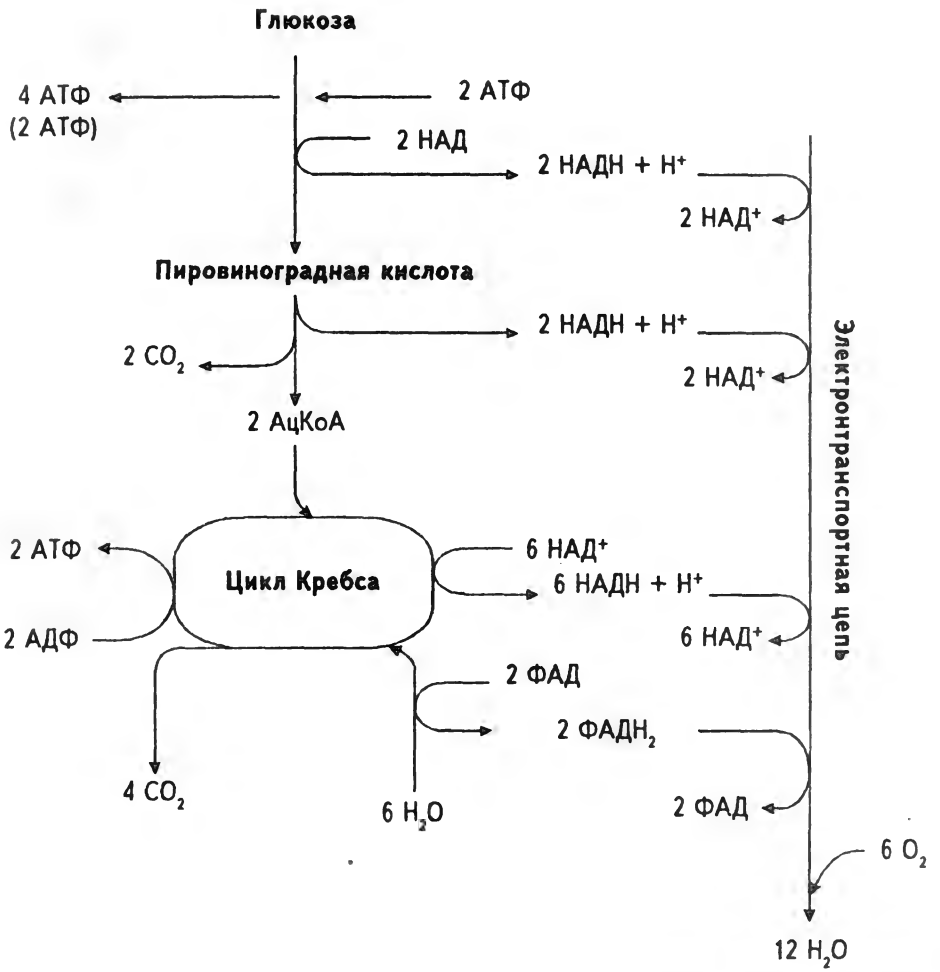
Передача информации ядру о взаимодействии рецепторов мембраны со стимулятором деления клетки включает синтез ДНК, т.е. фазу S. В результате количество ДНК в клетке из диплоидного, 2N, переходит в тетраплоидное — 4N. В фазе $G_2$ синтезируются структуры, необходимые для митоза, в частности, белки митотического веретена. В фазе М происходит распределение идентичного генетического материала между двумя дочерними клетками. Собственно фаза М подразделяется на четыре периода: ***профазу, метафазу, анафазу*** и ***телофазу*** (рис.1.5.). Профаза характеризуется конденсацией ДНК хромосом, образующих две хроматиды, каждая из которых представляет собой одну из двух идентичных молекул ДНК. Нуклеола и ядерная оболочка исчезают. Центриоли, представленные тонкими микротрубочками расходятся к двум полюсам клетки, образуя ***митотическое веретено***.

В метафазу хромосомы располагаются в центре клетки, образуя ***метафазную пластинку***. В эту фазу морфология каждой хромосомы наиболее отчетлива, что используется на практике для исследования хромосомного набора клетки. Анафаза характеризуется движением хроматид, "растаскиваемых" волокнами митотического веретена к противоположным полюсам клетки. Телофаза характеризуется образованием ядерной мембраны вокруг дочернего набора хромосом. Знание особенностей клеточного цикла используется на практике, например, при создании цитостатических веществ для лечения лейкозов. Так, свойство винкристина быть ядом для митотического веретена используется для остановки митоза лейкозных клеток.

**Дифференциация клеток** — есть приобретение клеткой специализированных функций, связанное с появлением в ней структур, обеспечивающих выполнение этих функций (например, синтез и накопление гемоглобина в эритроцитах характеризует их дифференциацию в эритроциты). Дифференциация связана с генетически запрограммированным торможением (репрессией) функций одних участков генома и активацией других.

## 1.4. Образование энергии в клетке.

Извлечение энергии из питательных веществ — углеводов, белков, жиров происходит, в основном, внутри клетки. В ней все углеводы представлены глюкозой, белки — аминокислотами, жиры — жирными кислотами. В клетке глюкоза под влиянием энзимов цитоплазмы превращается в пировиноградную кислоту (в ходе анаэробного гликолиза) (рис.1.6). В ходе этих превращений из одной молекулы глюкозы образуется 2 молекулы АТФ (не считая 2 молекул АТФ, фосфорилирующих субстрат). Превращение пирувата в 2 молекулы




| Источник энергии | Реакция | Выход молекул АТФ |
|---|---|---|
| Фосфолирирование субстрата | Гликолиз | 2 |
| 2 $H_2$ (4 Н) | Гликолиз | 4 |
| 2 $H_2$ (4 Н) | Пируват — АцКоА | 6 |
| Фосфорилирование субстрата | Цикл Кребса | 2 |
| 8 $H_2$ (16 Н) | Цикл Кребса | 22 |
| | | 36 АТФ |

**Рис. 1.6** Образование АТФ при полном окислении глюкозы

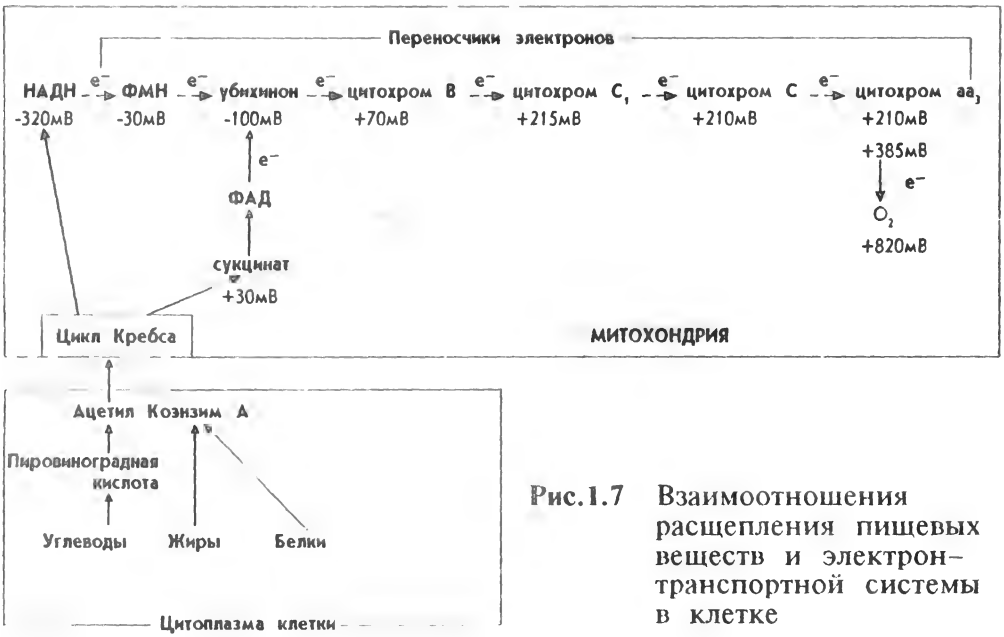



**Рис.1.7** Взаимоотношения расщепления пищевых веществ и электрон-транспортной системы в клетке

ацетилкоэнзима А (АцКоА) способствует образованию еще 6 молекул АТФ. И, наконец, АцКоА поступает в митохондрии и, окисляясь в них до $CO_2$ и $H_2O$, образует еще 24 молекулы АТФ. Но не только пировиноградная кислота, а и жирные кислоты и большинство аминокислот превращаются в цитоплазме в АцКоА и также поступают в матрикс митохондрий. В цикле Кребса АцКоА расщепляется до атомов водорода и окиси углерода. Окись углерода диффундирует из митохондрий, и далее из клетки. Атомы водорода соединяются с окисленным никотинамидадениндинуклеотидом ($НАД^+$), формируя восстановленный НАД (НАДН), и с окисленным никотинамидадениндинуклеотидфосфатом ($НАДФ^+$), формируя восстановленный НАДФН, а затем переносятся молекулами — переносчиками водорода от НАДН и НАДФН на систему ферментов внутренней митохондриальной мембраны. В результате НАДН и НАДФН отдают один протон и два электрона в электротранспортную цепь, образуемую этими ферментами (рис.1.7). В ходе передачи электронов в цепи переносчиков возрастают окислительно-восстановительные потенциалы — от отрицательных значений до потенциала восстановления $O_2$. Эта разница окислительно-восстановительных потенциалов и образует ту движущую силу, которая приводит к синтезу АТФ. Описанный перенос электронов и протонов от НАДН и НАДФН по цепи транспорта электронов называется *окислительным фосфорилированием*. Согласно хемиосмотической теории, объясняющей механизм образования энергии при окислительном фосфорилировании, в ходе передачи электронов по электронно-транспортной цепи, пара электронов три раза пересекает внутреннюю мембрану митохондрий, каждый раз перенося два протона наружу (рис.1.8). В результате

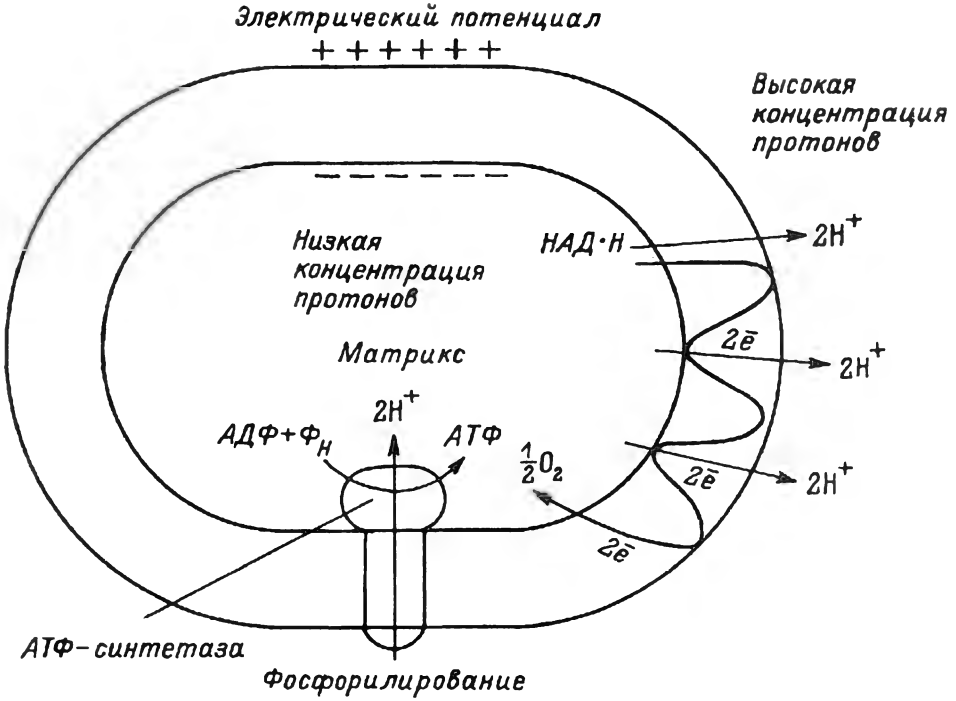



**Рис.1.8** Хемиосмотический механизм окислительного фосфорилирования во внутренней мембране митоходрий.

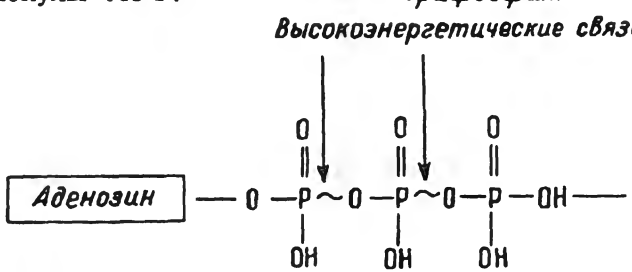
возникает высокая концентрация протонов снаружи мембраны, и низкая — в матриксе митохондрий и, как следствие, разница в электрическом потенциале между наружным (имеющим положительный заряд) и внутренним (накапливающим отрицательный заряд) слоем мембраны. Оба эти фактора (электрическое поле и разность концентраций) формируют электрохимический трансмембранный протонный градиент, благодаря которому протоны начинают возвращаться назад через мембрану. Это обратное движение протонов осуществляется через мембранный белок, к которому присоединяется АТФ-синтетаза, расположенная на внутренней (матричной) стороне мембраны. Взаимодействие мембранного белка с АТФ-синтетазой активирует ее и сопровождается синтезом АТФ из аденозиндифосфорной (АДФ) и фосфорной кислот ($Ф_н$). Следовательно, поток протонов через мембрану активирует реакцию:

$$АДФ + Ф_н \rightarrow АТФ + H_2O$$

Энергия протонного градиента также обеспечивает транспорт ионов кальция и натрия через мембрану митохондрий, восстановление в них $НАДФ^+$ с помощью НАДН, образование тепла. Молекулы АТФ, образовавшиеся в ходе гликолиза и окислительного фосфорилирования

используются клеткой для обеспечения энергией почти всех внутриклеточных метаболических реакций. Макроэргические фосфатные связи молекулы АТФ очень нестойки и концевые фосфатные группы легко отщепляются от АТФ, освобождая энергию (7–10 ккал/моль АТФ) (рис.1.9). Энергия передается переносом отщепившихся, богатых энергией фосфатных групп на различные субстраты, ферменты, активируя их, расходуется на мышечное сокращение и т.п.

**Рис.1.9** Схема молекулы АТФ.




**Энергетическая фосфогенная система.** Энергия макроэргических связей молекулы АТФ является универсальной формой запаса свободной энергии в организме. Вместе с тем, количество АТФ, хранимое внутри клетки невелико. Оно обеспечивает ее работу лишь в течение нескольких секунд. Это обстоятельство привело к формированию чувствительных механизмов, регулирующих энергетический обмен в скелетной, сердечной и нервных клетках. В этих тканях присутствуют органические фосфатные соединения, накапливающие энергию в форме фосфатных связей и представляющие собой источник этих богатых энергией фосфатных групп для синтеза АТФ. Органические фосфатные соединения получили название *фосфагенов*. Наиболее важным из них у человека является креатинфосфат (КФ). При его расщеплении высвобождается энергия до 10 ккал/моль, используемая для ресинтеза АТФ. Снижение содержания АТФ в этих тканях ведет к распаду КФ, а увеличение концентрации АТФ — к его ресинтезу. Так, в скелетной мышце концентрация КФ в 3–5 раз больше, чем АТФ. Гидролиз КФ (на креатин и фосфат) под влиянием фермента креатинкиназы обеспечивает ресинтез АТФ, являющейся источником энергии для мышечного сокращения:

$$\text{КФ} + \text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{Креатин}$$
$$\downarrow$$
$$\text{мышечное сокращение}$$

Освободившийся креатин вновь используется клеткой для аккумуляции энергии в креатинфосфате. Этот эффект сохраняет концентрацию АТФ в клетке на относительно постоянном уровне. Поэтому фосфокреатин клеток скелетной мышцы и ее АТФ составляют, так называемую, *энергетическую фосфогенную систему*. Энергия фосфо-

генной системы используется для обеспечения "рывковой" мышечной активности, продолжительностью до 10–15 секунд, т.е. максимальной мышечной мощности, достаточной для бега на 100-метровую дистанцию.

**Энергообеспечивающая система "гликоген–молочная кислота".** Продолжающаяся более 10–15 секунд мышечная работа на максимально высоком уровне в следующие 30–40 секунд обеспечивается энергией анаэробного гликолиза, т.е. превращением молекулы глюкозы из расщепляющегося углеводного депо — гликогена печени и мышц до молочной кислоты. При анаэробном гликолизе молекулы АТФ образуются почти в 2,5 раза быстрее, чем при аэробном окислении в митохондриях. Таким образом, фосфогенная система и анаэробное расщепление гликогена до молочной кислоты (система гликоген — молочная кислота) обеспечивают человеку возможность мышечной рывковой работы значительного объема (в спорте — бег на короткие дистанции, подъем тяжестей, ныряние и т.д.) Более продолжительная мышечная работа человека требует усиления окислительного фосфорилирования в митохондриях, обеспечивающего, как было показано выше, основную часть ресинтеза АТФ.

## 1.5. Генетический контроль функции клетки. Синтез белка.

Все клеточные функции осуществляются специфическими белками — *ферментами*. Поэтому основной механизм регуляции внутриклеточных процессов связан с влиянием на эти функции указанных белков. Эта регуляция осуществляется через усиление или ослабление синтеза ферментов на генетическом уровне, контролируемом ДНК, но может быть направлена и на изменение активности уже синтезированных ферментов, как стимулируя, так и тормозя ее. В обоих способах регуляции внутриклеточных процессов участвуют гормоны, медиаторы (вещества, выделяемые нервными окончаниями), а также продукты, синтезируемые в самой клетке. В последнем случае регуляция генетического контроля функции клеток осуществляется по принципу обратной связи.

ДНК передает генетический код клеткам-потомкам и воспроизводит этот код, т.е. управляет синтезом белков в клетке, определяя характер синтезируемых ферментов, структурных и секретируемых белков. Для выполнения первой задачи во время деления соматических клеток (митоза) две цепи, составляющие молекулу ДНК, разделяются, и каждая из них оказывается матрицей для синтеза новой цепи, подобной первой. Биосинтез новой цепи ДНК называется *репликацией*. Репликация ДНК катализируется ДНК-полимеразой и может продолжаться 8–12 часов. Количество ДНК, представленное в каждой из двух дочерних клеток, равно ее количеству, содержащемуся в материнской клетке, т.к. в придачу к цепи ДНК, отделившейся во время митоза и переданной в дочернюю клетку, добавляется дополнительная, вновь синтезированная цепь ДНК. Эти клет-

ки называются *диплоидными* (2N). В случае деления половых клеток (*мейоза*) одна диплоидная клетка после двух быстро следуюших друг за другом делений дает начало 4 клеткам, содержащим по одному набору хромосом, т.е. половину хромосомного материала по сравнению с содержащимся в соматических клетках. Эти клетки называются *гаплоидными*. Диплоидный набор восстанавливается объединением двух половых клеток, но половина ДНК происходит из половой клетки матери, а другая половина — из клетки отца.

**Синтез белка и его регуляция.** Управление синтезом белка включает в себя два этапа: 1) воспроизведение последовательности нуклеотидов, представленных в ДНК, в последовательностях РНК, называемое генетической транскрипцией, 2) использование информации РНК, для синтеза белков из аминокислот (трансляция).

Синтез белков организуется ДНК с различными типами РНК: *информационной* (иРНК), *рибосомальной* (рРНК), *транспортной* (тРНК). Первый тип — иРНК, синтезируется в ядре клетки. Ее синтез на одной из двух цепей ДНК катализируется РНК-полимеразой (рис.1.10). Синтезируемая иРНК повторяет последовательность нуклеотидов, составляющих генетический код ДНК. Генетический код представлен последовательностями триплетов оснований нуклеотидов, т.е. каждые три последовательных основания есть "слово"

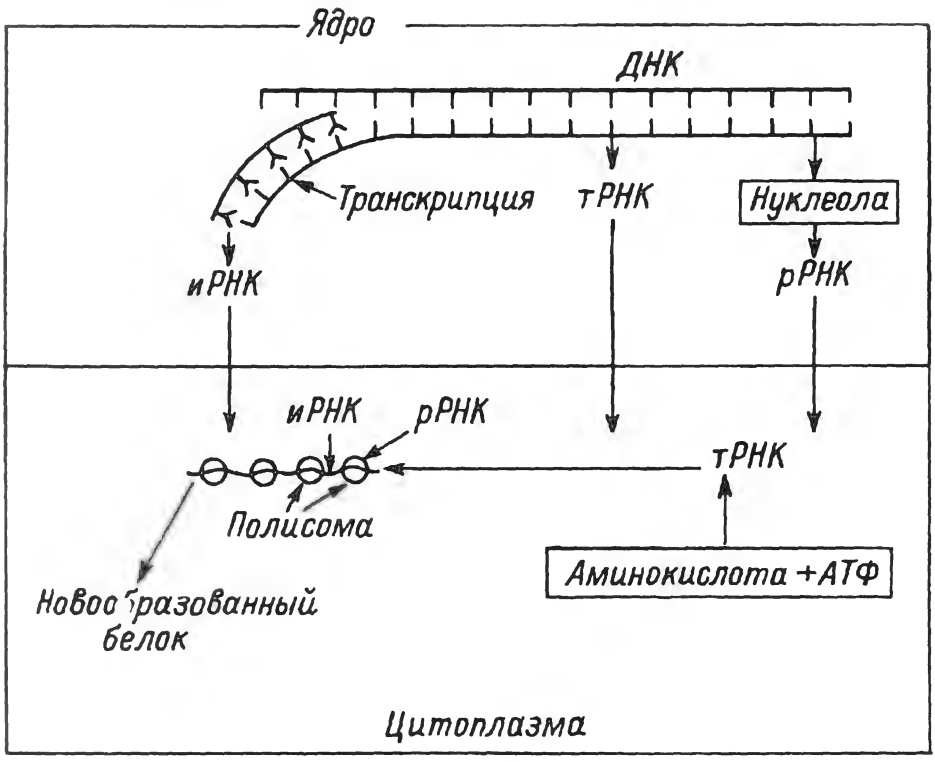



**Рис.1.10** Схема синтеза белка в клетке.

кода. Каждый триплет кодирует позицию одной аминокислоты. Отсюда триплеты иРНК определяют порядок включения аминокислот в молекулу белка во время ее синтеза в клетке. Например, два последовательных триплета (гуанин–гаунин–гаунин, ГГГ и гуанин–тимидин–тимидин, ГТТ) ответственны за размещение двух аминокислот — пролина и глютаминовой кислоты в молекуле белка. Кодирующий триплет иРНК называется ***кодоном***. Следовательно, цепь кодонов, в свою очередь, составляет матрицу для синтеза аминокислотной цепи белка. Синтез иРНК предваряется активацией нуклеотидов, присоединением к каждому из них двух фосфатных радикалов, полученным от АТФ клетки, т.е. идет с потреблением энергии.

РНК–полимераза "узнает" участок, с которого начинается транскрипция ДНК, так называемый ***промотор***, присоединяется к нему, расплетает двойную спираль ДНК и, перемещаясь вдоль одной из ее цепей, вдоль составляющих ее структурных генов, образует нить РНК, подобную "списываемому" участку матрицы. Когда РНК–полимераза достигает конца копируемого участка (***терминатора***), на котором заканчивается информация о синтезируемом белке, синтез молекулы РНК прерывается, она отделяется от матрицы в нуклеоплазму, а двойная спираль ДНК вновь восстанавливается.

Описанная транскрипция генов ДНК происходит на участке, называемом ***опероном*** (рис.1.11). В его состав помимо промотора, структурных генов и терминатора входит ***оператор***, расположенный за промотором, с которым взаимодействует регуляторный белок — ***репрессор***. Репрессор, взаимодействуя с оператором, разрешает или тормозит движение РНК–полимеразы. Это объясняется тем, что репрессорный белок существует в двух различных формах, одна из которых, связываясь с оператором, тормозит транскрипцию, другая же этого эффекта не производит. Например, гемопротеин, связанный с молекулой кислорода, тормозит в клетках почек транскрип-

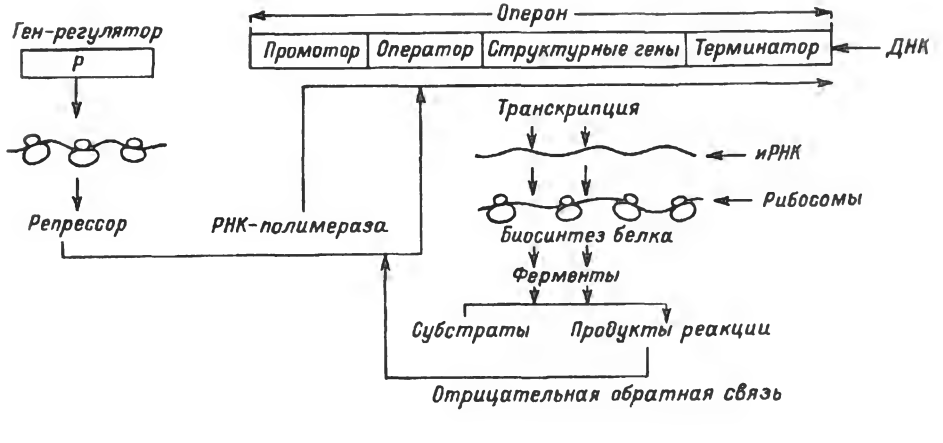



**Рис.1.11** Схема функции оперона.

цию генов, ответственных за синтез гормона эритропоэтина. При гипоксии почек гемопротеин лишается молекулы $O_2$, его сродство к оператору понижается и синтез эритропоэтина активируется (глава 6). Сродство репрессора к оператору может повышаться или понижаться под влиянием различных клеточных продуктов реакции, катализируемой ферментами, синтез которых контролируется опероном. Так, увеличение количества синтезируемого вещества угнетает оперон по механизму отрицательной обратной связи, что позволяет клетке регулировать процесс транскрипции и количество синтезируемого белка. Обработанная ферментами нуклеоплазмы иРНК поступает через поры в ядре в цитоплазму и прикрепляется к рРНК.

Второй тип РНК — тРНК. В клетке много различных типов тРНК, но каждый из них комбинируется только с одной из 20 аминокислот, "узнает" кодон соответствующей аминокислоты на иРНК и транспортирует аминокислоту к этому месту. Таким образом, каждая тРНК является переносчиком специфической для нее аминокислоты к месту сборки белка — к ***полисомам***. Аминокислоты вступают в синтез определенного белка после активации их молекулой АТФ, т.е. лишь активированная АТФ аминокислота соединяется с молекулой специфической тРНК. Специфический кодон в тРНК, который позволяет ей узнавать комплементарный кодон в иРНК — это также триплет нуклеотидных оснований и называется он ***антикодон***. Во время формирования молекулы белка антикодоновые основания соединяются водородными мостиками с основаниями кодона иРНК. Благодаря этому, аминокислоты выстраиваются одна за другой вдоль цепи иРНК, образуя соответствующую последовательность аминокислот в молекуле белка.

Третий тип РНК — рРНК. Ею образовано около 60% массы рибосом. Гены ДНК для формирования рРНК локализованы в пяти различных хромосомах, что связано с высокой потребностью клетки в данном типе РНК. Синтезированная рРНК накапливается в нуклеоле, где формируются изначальные субъединицы рибосом. Затем они высвобождаются из нуклеолы и поступают в цитоплазму, где объединяются, формируя зрелые, функционирующие рибосомы, состоящие из маленьких и больших субъединиц (первые содержат 1 молекулу РНК и белки, вторые — 3 молекулы РНК и большое количество белков). иРНК и тРНК образуют комплекс с маленькой субъединицей. Большая субъединица удерживает растущую полипептидную цепь, обеспечивает функции ферментов, поддерживающих пептидные связи между формирующими полипептидную цепочку аминокислотами.

По мере того, как аминокислоты соединяются одна с другой в последовательности, определяемой порядком расположения триплетов иРНК, рибосома скользит вдоль цепи иРНК, наращивая полипептидную цепь. Когда рибосома достигает конца цепи иРНК, она освобождает синтезированный белок и молекулу тРНК, которая вновь используется в трансляции. Клетками много раз может быть использована и молекула иРНК.

## 1.6. Трансмембранный пассивный транспорт.

У животных с замкнутой сосудистой системой внеклеточная жидкость условно разделяется на два компонента: ***интерстициальная жидкость*** и ***циркулирующая плазма крови***. Интерстициальная жидкость представляет собой часть внеклеточной жидкости, которая расположена вне сосудистой системы и омывает клетки. Около 1/3 общей воды тела составляет внеклеточная жидкость, остальные 2/3 — жидкость внутриклеточная.

Концентрации электролитов и коллоидных веществ существенно отличаются в плазме, интерстициальной и внутриклеточной жидкостях. Наиболее выраженные различия состоят в относительно низком содержании белков-анионов в интерстициальной жидкости, в сравнении с внутриклеточной жидкостью и плазмой крови, и более высоких концентрациях натрия и хлора в интерстициальной, а калия во внутриклеточной жидкости.

Неодинаковый состав различных жидких сред тела в значительной степени обусловлен природой разделяющих их барьеров. Клеточные мембраны отделяют внутриклеточную от внеклеточной жидкости, стенки капилляров — интерстициальную жидкость от плазмы. Перенос веществ через эти барьеры может происходить ***пассивно*** за счет диффузии, фильтрации и осмоса, а также посредством а***ктивного транспорта.***

Пассивный перенос веществ через клеточные мембраны не требует затраты энергии метаболизма. Активный транспорт осуществляется транспортными аденозинтрифосфатазами (АТФазами) и происходит за счет энергии гидролиза АТФ. Схематически основные виды транспорта веществ через мембрану клеток представлены на рис.1.12.

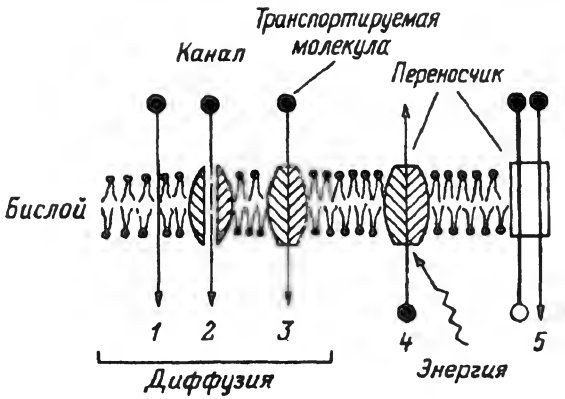



**Рис.1.12** Виды пассивного и активного транспорта веществ через мембрану.
1,2 — простая диффузия через бислой и ионный канал,
3 — облегченная диффузия, 4 — первично-активный транспорт,
5 — вторично-активный транспорт.

**Простая диффузия.** Диффузия представляет собой процесс, при помощи которого газ или растворенные вещества распространяются и заполняют весь доступный объем.

Молекулы и ионы, растворенные в жидкости, находятся в хаотическом движении, сталкиваясь друг с другом, молекулами растворителя и клеточной мембраной. Столкновение молекулы или иона с мембраной может иметь двоякий исход: молекула либо "отскочит" от мембраны, либо пройдет через нее. Когда вероятность последнего события высока, то говорят, что мембрана ***проницаема для данного вещества.***

Если концентрация вещества по обе стороны мембраны различна, возникает поток частиц, направленный из более концентрированного раствора в разбавленный. Диффузия происходит до тех пор, пока концентрация вещества по обе стороны мембраны не выравнивается.

Через клеточную мембрану проходят как хорошо растворимые в воде (***гидрофильные***) вещества, так и ***гидрофобные***, плохо или совсем в ней нерастворимые.

Гидрофобные, хорошо растворимые в жирах вещества, диффундируют благодаря растворению в липидах мембраны. Вода и вещества хорошо в ней растворимые проникают через временные дефекты углеводородной области мембраны, т.н. ***кинки***, а также через ***поры***, постоянно существующие гидрофильные участки мембраны.

В случае, когда клеточная мембрана непроницаема или плохо проницаема для растворенного вещества, но проницаема для воды, она подвергается действию осмотических сил. При более низкой концентрации вещества в клетке, чем в окружающей среде, клетка сжимается; если концентрация растворенного вещества в клетке выше, вода устремляется внутрь клетки.

**Осмос** — движение молекул воды (растворителя) через мембрану из области меньшей в область большей концентрации растворенного вещества. ***Осмотическим давлением*** называется то наименьшее давление, которое необходимо приложить к раствору для того, чтобы предотвратить перетекание растворителя через мембрану в раствор с большей концентрацией вещества.

Молекулы растворителя, как и молекулы любого другого вещества, приводятся в движение силой, возникающей вследствие разности химических потенциалов. Когда какое-либо вещество растворяется, химический потенциал растворителя уменьшается. Поэтому в области, где концентрация растворенного вещества выше, химический потенциал растворителя ниже. Таким образом, молекулы растворителя, перемещаясь из раствора с меньшей в раствор с большей концентрацией, движутся в термодинамическом смысле "вниз", "по градиенту".

Объем клеток в значительной степени регулируется количеством содержащейся в них воды. Клетка никогда не находится в состоянии полного равновесия с окружающей средой. Непрерывное движение молекул и ионов через плазматическую мембрану изменяет концентрацию веществ в клетке и, соответственно, осмотическое

давление ее содержимого. Если клетка секретирует какое-либо вещество, то для поддержания неизменной величины осмотического давления она должна либо выделять соответствующее количество воды, либо поглощать эквивалентное количество иного вещества. Поскольку среда, окружающая большинство клеток гипотонична, для клеток важно предотвратить поступление в них больших количеств воды. Поддержание же постоянства объема даже в изотонической среде требует расхода энергии, поэтому в клетке концентрация веществ неспособных к диффузии (белков, нуклеиновых кислот и т.д.) выше, чем в околоклеточной среде. Кроме того, в клетке постоянно накапливаются метаболиты, что нарушает осмотическое равновесие. Необходимость расходования энергии для поддержания постоянства объема легко доказывается в экспериментах с охлаждением или ингибиторами метаболизма. В таких условиях клетки быстро набухают.

Для решения "осмотической проблемы" клетки используют два способа: они откачивают в интерстиций компоненты своего содержимого или поступающую в них воду. В большинстве случаев клетки используют первую возможность — откачку веществ, чаще ионов, используя для этого ***натриевый насос*** (см.ниже).

В целом объем клеток, не имеющих жестких стенок, определяется тремя факторами: а) количеством содержащихся в них и неспособных к проникновению через мембрану веществ; б) концентрацией в интерстиции соединений, способных проходить через мембрану; в) соотношением скоростей проникновения и откачки веществ из клетки.

Большую роль в регуляции водного баланса между клеткой и окружающей средой играет эластичность плазматической мембраны, создающей гидростатическое давление, препятствующее поступлению воды в клетку. При наличии разности гидростатических давлений в двух областях среды вода может фильтроваться через поры барьера, разделяющего эти области.

Явления фильтрации лежат в основе многих физиологических процессов, таких, например, как образование первичной мочи в нефроне, обмен воды между кровью и тканевой жидкостью в капиллярах.

**Диффузия ионов.** *Диффузия ионов* происходит, в основном, через специализированные белковые структуры мембраны — ***ионные каналы***, когда они находятся в открытом состоянии. В зависимости от вида ткани клетки могут иметь различный набор ионных каналов. Различают натриевые, калиевые, кальциевые, натрий-кальциевые и хлорные каналы. Перенос ионов по каналам имеет ряд особенностей, отличающих его от простой диффузии. В наибольшей степени это касается кальциевых каналов.

Ионные каналы могут находиться в открытом, закрытом и инактивированном состояниях. Переход канала из одного состояния в другое управляется или изменением электрической разности потенциалов на мембране, или взаимодействием физиологически активных веществ с рецепторами. Соответственно, ионные каналы подразделяют на ***потенциал-зависимые*** и ***рецептор-управляемые***. Избира-

тельная проницаемость ионного канала для конкретного иона определяется наличием специальных селективных фильтров в его устье.

**Облегченная диффузия.** Через биологические мембраны кроме воды и ионов путем простой диффузии проникают многие вещества (от этанола до сложных лекарственных препаратов). В то же время даже сранительно небольшие полярные молекулы, например, гликоли, моносахариды и аминокислоты практически не проникают через мембрану большинства клеток за счет простой диффузии. Их перенос осуществляется путем *облегченной диффузии*. Облегченной называется диффузия вещества по градиенту его концентрации, которая осуществляется при участии особых белковых молекул–переносчиков.

Транспорт $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$, $Li^+$, $Ca^{2+}$, $HCO_3^-$ и $H^+$ могут также осуществлять *специфические переносчики*. Характерными чертами этого вида мембранного транспорта являются высокая по сравнению с простой диффузией скорость переноса вещества, зависимость от строения его молекул, насыщаемость, конкуренция и чувствительность к специфическим ингибиторам — соединениям, угнетающим облегченную диффузию.

Все перечисленные черты облегченной диффузии являются результатом специфичности белков–переносчиков и ограниченным их количеством в мембране. При достижении определенной концентрации переносимого вещества, когда все переносчики заняты транспортируемыми молекулами или ионами, дальнейшее ее увеличение не приведет к возрастанию числа переносимых частиц — *явление насыщения*. Вещества, сходные по строению молекул и транспортируемые одним и тем же переносчиком, будут конкурировать за переносчик — *явление конкуренции*.

Различают несколько видов транспорта веществ посредством облегченной диффузии (рис.1.13): *унипорт*, когда молекулы или ионы переносятся через мебрану независимо от наличия или переноса других соединений (транспорт глюкозы, аминокислот через базальную мембрану эпителиоцитов); *симпорт*, при котором их перенос осуществляется одновременно и однонаправленно с другими соединениями (натрий–зависимый транспорт сахаров и аминокислот $Na^+$, $K^+$, $2Cl^-$ и котранспорт); *антипорт* — (транспорт вещества обусловлен одновременным и противоложно направленным транспортом другого соединения или иона ($Na^+/Ca^{2+}$, $Na^+/H^+$, $Cl^-/HCO_3^-$ — обмены). Симпорт и

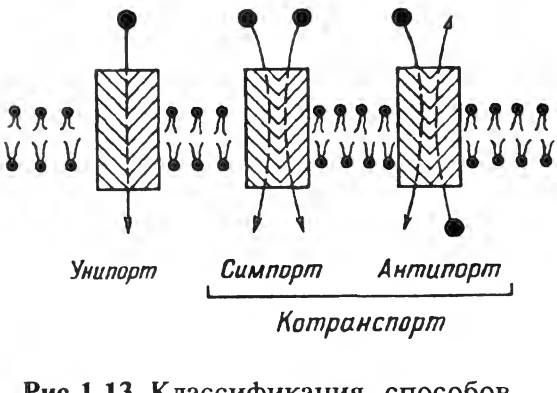



**Рис.1.13** Классификация способов переноса через мембрану.

антипорт — это виды *котранспорта*, при которых скорость переноса контролируется всеми участниками транспортного процесса.

Природа белков-переносчиков неизвестна. По принципу действия они делятся на два типа. Переносчики первого типа совершают челночные движения через мембрану, а второго — встраиваются в мембрану, образуя канал. Промоделировать их действие можно с помощью антибиотиков-ионофоров, переносчиком щелочных металлов. Так, один из них — (валиномицин) — действует как истинный переносчик, переправляющий калий через мембрану. Молекулы же грамицидина А, другого ионофора, встаиваются в мембрану друг за другом, формируя "канал" для ионов натрия.

Большинство клеток обладают системой облегченной диффузии. Однако перечень метаболитов, переносимых с помощью такого механизма, довольно ограничен. В основном, это сахара, аминокислоты и некоторые ионы. Соединения, являющиеся промежуточными продуктами обмена (фосфорилированные сахара, продукты метаболизма аминокислот, макроэрги), не транспортируются с помощью этой системы. Таким образом, облегченная диффузия служит для переноса тех молекул, которые клетка получает из окружающей среды. Исключением является транспорт органических молекул через эпителий, который будет рассмотрен отдельно.

**Активный транспорт.** Транспорт веществ из среды с низкой концентрацией в среду с более высокой концентрацией не может быть объяснен движением по градиенту, т.е. диффузией. Этот процесс осуществляется за счет энергии гидролиза АТФ или энергии, обусловленной градиентом концентрации каких-либо ионов, чаще всего натрия. В случае, если источником энергии для активного транспорта веществ является гидролиз АТФ, а не перемещение через мембрану каких-то других молекул или ионов, транспорт называется *первично активным.*

Первично-активный перенос осуществляется транспортными АТФазами, которые получили название *ионных насосов*. В клетках животных наиболее распространена $Na^+$, $K^+$ — АТФаза (натриевый насос), представляющая собой интегральный белок плазматической мембраны и $Ca^{2+}$ — АТФазы, содержащиеся в плазматической мембране сарко-(эндо)-плазматического ретикулума. Все три белка обладают общим свойством — способностью фосфорилироваться и образовывать промежуточную фосфорилированную форму фермента. В фосфорилированном состоянии фермент может находиться в двух конформациях, которые принято обозначать $E_1$ и $E_2$. *Конформация фермента* — это способ пространственной ориентации (укладки) полипептидной цепи его молекулы. Две указанные конформации фермента характеризуются различным сродством к переносимым ионам, т.е. различной способностью связывать транспортируемые ионы.

$Na^+/K^+$-АТФаза обеспечивает сопряженный активный транспорт $Na^+$ из клетки и $K^+$ в цитоплазму. В молекуле $Na^+/K^+$-АТФазы имеется особая область (участок), в которой происходит связывание ионов Na и K. При конформации фермента $E_1$ эта область обращена внутрь

клетки и обладает большим сродством к $Na^+$, а при конформации $E_2$ — наружу и имеет высокое сродство к $K^+$. В присутствии АТФ и $Na^+$ в цитоплазме запускается фосфорилирование фермента и происходит присоединение 3-х ионов натрия к области связывания ионов в молекуле $Na^+/K^+$-АТФазы. В результате происходит такое изменение конформации фермента, при котором участок молекулы, присоединивший 3 иона натрия, оказывается на наружной стороне мембраны и его сродство к ионам натрия уменьшается (переход в форму $E_2$). Уменьшение сродства Na, K-АТФазы к $Na^+$ приводит к освобождению этих ионов во внеклеточную жидкость.

В новой конформации фермента ($E_2$) его область связывания обладает высоким сродством к $K^+$. Связывание 2-х ионов калия ведет к дефосфорилированию фермента и второму изменению конформации молекулы — переход в $E_1$. В конформации $E_1$ область связывания ионов в молекуле $Na^+$, $K^+$ — АТФазы вновь обращена внутрь и имеет высокое сродство к $Na^+$ и низкое к $K^+$. Ионы калия освобождаются в цитоплазму и цикл работы фермента повторяется.

Таким образом, соотношение числа переносимых за один цикл работы фермента ионов натрия и калия и, соответственно, электрических зарядов равно 3/2. Следовательно, этот ионный насос является *электрогенным* — при его работе возникает чистый поток положительных зарядов из клетки — выходящий ток.

Активный транспорт $Ca^{2+}$ осуществляется $Ca^{2+}$-АТФазой, для которой также характерно циклическое изменение сродства к переносимому иону. Например, в скелетной мышце имеется сложная сеть трубочек и пузырьков — саркоплазматический ретикулум. Его основная функция — регуляция концентрации $Ca_2^+$ в цитоплазме. Низкая концентрация $Ca^{2+}$ в цитоплазме в покоящейся мышце поддерживается благодаря работе $Ca^{2+}$-АТФазы мембраны саркоплазматического ретикулума. Цикл превращения этого фермента в процессе транспорта $Ca^{2+}$ из цитоплазмы, где его концентрация низкая (менее $10^{-7}$ М), в трубочки и пузырьки саркоплазматического ретикулума, где его концентрация высокая ($10^{-3}$ — $10^{-2}$ М) состоит в следующем.

Когда в цитоплазме скелетного мышечного волокна присутствует АТФ и $Ca^{2+}$ происходит *фосфорилирование* $Ca^{2+}$-АТФазы и присоединение $Ca^{2+}$ к особой области фермента, которая называется *кальций-связывающим участком.* Этот участок молекулы $Ca^{2+}$-АТФазы в конформации $E_1$ обращен в цитоплазму мышечного волокна. Фосфорилирование фермента и связывание $Ca^{2+}$ ведет к изменению конформации молекулы, в результате которого кальций-связывающий участок оказывается уже на стороне мембраны, обращенной в просвет саркоплазматического ретикулума. В новой конформации ($E_2$) фермент обладает меньшим сродством к $Ca^{2+}$, поэтому $Ca^{2+}$ отщепляется от него и поступает во внутриретикулярное пространство. Следующая стадия превращения фермента — *дефосфорилирование* и второе изменение конформации молекулы, при котором его сродство к $Ca^{2+}$ вновь увеличивается и кальций-связывающий участок оказывается на обращенной в цитоплазму стороне мембраны сарко-

плазматического ретикулума. Для осуществления этой стадии превращения $Ca^{2+}$–АТФазы необходимо присутствие в саркоплазматическом ретикулуме ионов магния. В последующем цикл работы фермента повторяется.

**Вторичный активный транспорт.** *Вторичным активным транспортом* называется перенос через мембрану вещества против градиента его концентрации за счет энергии градиента концентрации другого вещества, создаваемого в процессе активного транспорта. В клетках животных основным источником энергии для вторичного активного транспорта служит энергия градиента концентрации ионов натрия, который создается за счет работы $Na^+/K^+$–АТФазы. Например, мембрана клеток слизистой оболочки тонкого кишечника содержит белок, осуществляющий перенос (симпорт) глюкозы и $Na^+$ в эпителиоциты. Транспорт глюкозы осуществляется лишь в том случае, если $Na^+$, одновременно с глюкозой связываясь с указанным белком, переносится по электрохимическому градиенту. Электрохимический градиент для $Na^+$ поддерживается активным транспортом этих катионов из клетки.

В головном мозге работа $Na^+$–насоса сопряжена с обратным поглощением (*реабсорбцией*) *медиаторов* — физиологически активных веществ, которые выделяются из нервных окончаний при действии возбуждающих факторов.

В кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках с функционированием $Na^+$, $K^+$–АТФазы связан транспорт $Ca^{2+}$ через плазматическую мембрану, благодаря присутствию в мембране клеток белка, осуществляющего противотранспорт (антипорт) $Na^+$ и $Ca^{2+}$. Ионы кальция переносятся чере мембрану клеток в обмен на ионы натрия и за счет энергии концентрационного градиента ионов натрия.

В клетках обнаружен белок, обменивающий внеклеточные ионы натрия на внутриклеточные протоны — $Na^+/H^+$ — *обменник*. Этот переносчик играет важную роль в поддержании постоянства внутриклеточного pH. Скорость, с которой осуществляется $Na^+/Ca^{2+}$ и $Na^+/H^+$ — обмен, пропорциональна электрохимическому градиенту $Na^+$ через мембрану. При уменьшении внеклеточной концентрации $Na^+$· ингибировании $Na^+$, $K^+$–АТФазы сердечными гликозидами или в бескалиевой среде внутриклеточная концентрация кальция и протонов увеличена. Это увеличение внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$ при ингибировании $Na^+$, $K^+$–АТФазы лежит в основе применения в клинической практике сердечных гликозидов для усиления сердечных сокращений.

## 1.7. Раздражимость и возбудимость живых систем

Биологические системы — организмы, органы, ткани и клетки — находятся в двух основных состояниях — *покоя* и *активности*. Состояние покоя биосистемы можно наблюдать при отсутствии специальных раздражающих воздействий извне. Оно характеризуется от-

носительным постоянством текущих значений физиологических параметров и отсутствием проявлений специфических функций. Понятие покоя является относительным, поскольку изменения физиологических параметров все-таки происходят, но не достигают значений, определяющих проявление специфической функции живой системы.

При изменениях внешней или внутренней среды биосистема может переходить в активное или *деятельное* состояние. Способность живых организмов и образующих их систем (органов, тканей, клеток) реагировать на внешнее воздействие изменением своих физико-химических и физиологических свойств называется *раздражимостью*. Раздражимость проявляется в изменениях текущих значений физиологических параметров, величина которых превышает их сдвиги при покое. Раздражимость является универсальным проявлением жизнедеятельности всех без исключения биологических систем.

Когда изменения внешней среды начинают превышать известный индивидуальный уровень, активное состояние некоторых тканей и клеток может сопровождаться проявлением специфической функции данной живой системы. Способность организма, органа, ткани или клетки отвечать на раздражение активной специфической реакцией — *возбуждением* (генерацией нервного импульса, сокращением, секрецией и др.) называется *возбудимостью*.

Раздражимость и возбудимость характеризуют в сущности одно и то же свойство биологической системы — способность отвечать на внешние воздействия. Однако термин возбудимость используется для определения специфических реакций, имеющих более позднее филогенетическое происхождение. Возбудимость является, следовательно, высшим проявлением более общего свойства раздражимости тканей.

**Раздражение и раздражители.** Процесс воздействия на живой объект внешних по отношению к нему факторов называется *раздражением*. Факторы внешней среды, вызывающие переход биосистемы в активное состояние, называются *раздражителями*. Раздражители подразделяются по их биологической значимости, по качественному и количественному признаку. *Качественно* они могут иметь *физическую* (электромагнитные волны, электрический ток, механические воздействия и др.) и *химическую* (газы, химические соединения) природу.

По *биологическому значению* все раздражители относят к *адекватным* и *неадекватным*. Адекватным считается такой раздражитель, к восприятию которого данная биосистема специально приспособилась в процессе эволюции. Так, для органа зрения адекватно электромагнитное воздействие в определенном диапазоне длин волн; для слуха — упругие механические колебания среды и т.п.

К категории неадекватных относят раздражители, не являющиеся в естественных условиях средством возбуждения данной биосистемы, но, тем не менее, способные при достаточной силе вызвать возбуждение. Все раздражители (адекватные и неадекватные) в зависимости от их силы подразделяют на пороговые, подпороговые, максимальные, субмаксимальные и супермаксимальные.

Минимальная сила раздражителя, необходимая для возникновения минимального по величине возбуждения, называется ***порогом*** возбуждения. Величина порога является мерой возбудимости ткани.

Раздражители, сила которых ниже порога возбуждения, рассматриваются как ***подпороговые***. Если сила раздражения превосходит порог возбуждения, величина ответной реакции ткани (возбуждения) возрастает вплоть до известного, определенного для каждого живого образования предела. Дальнейшее увеличение силы раздражителя уже не ведет к росту ответной реакции. Минимальная сила раздражителя, вызывающая наибольший (максимальный) ответ ткани, называется ***максимальной силой раздражения***. Раздражители, сила которых меньше или больше максимальной, называются, соответственно, ***субмаксимальными*** и ***супермаксимальными***.

**Законы раздражения.** Действие раздражителя на биосистему подчиняется определенным закономерностям, которые сформулированы в законах раздражения.

***Закон силы раздражения***: чем сильнее раздражение, тем до известных пределов сильнее ответная реакция объекта (органа, ткани, клетки).

Для минимального возбуждения требуется определенная критическая пороговая длительность действия раздражителя. Увеличение длительности внешнего воздействия за пределы порога ведет к нарастанию возбуждения до максимальной величины. Дальнейшее увеличение длительности действия раздражителя не ведет к нарастанию возбуждения. Эти зависимости сформулированы в ***законе длительности раздражения***: чем длительнее раздражение, тем сильнее до известных пределов ответная реакция живой системы.

Зависимость между силой и длительностью порогового раздражения представляет собой отрезок гиперболы, ветви которой асимптотичны к линиям, параллельным осям координат (рис.1.14). Данная кривая свидетельствует, что даже очень сильные раздражители, но малой длительности, не способны вызвать возбуждение, равно как и слабые (допороговые) раздражители не эффективны при сколь угодно длительном воздействии на ткань. В области промежуточных значений пороговая сила раздражителя зависит от времени его действия на ткань.

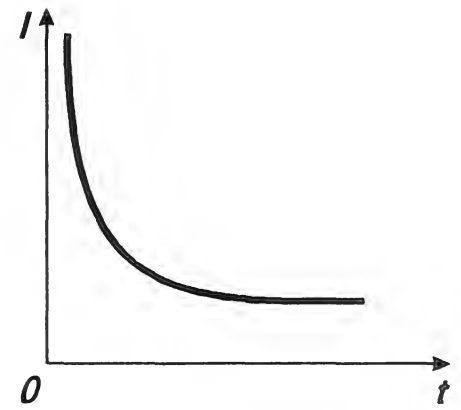



**Рис.1.14** Зависимость между силой и длительностью порогового раздражения (объяснения в тексте).

Раздражители характеризуются не только силой и длительностью действия, но и скоростью роста во времени силы воздействия на объект, т.е. ***градиентом***.

Уменьшение крутизны нарастания силы раздражителя ведет к повышению порога возбуждения, вследствие чего, ответ биосистемы при некоторой минимальной крутизне вообще исчезает. Это явление названо *аккомодацией*.

Зависимость между крутизной нарастания силы раздражения и величиной возбуждения определена *в законе градиента*: реакция живой системы зависит от градиента раздражения: чем выше крутизна нарастания раздражителя во времени, тем больше до известных пределов величина функционального ответа. В общем виде физиологические основы закона градиента могут быть представлены следующим образом.

Для генерации активного функционального ответа биосистемы необходимым условием является совокупность определенных физико-химических и функциональных изменений в раздражаемом объекте. Возбуждение возникает в том случае, если эти сдвиги достигают некоторой пороговой критической величины, индивидуальной для каждого объекта. Наряду с этим, при действии раздражителя на живую систему включаются механизмы, направленные на стабилизацию ее состояния и ведущие к увеличению порога возбуждения. Эти *"инактивационные"* процессы включаются одновременно с *"активационными"*, но скорость их развития во времени, как правило, ниже последних. Вероятность возникновения возбуждения при действии раздражителя с данными характеристиками будет определяться исходным уровнем "активационных" и "инактивационных" процессов и относительными скоростями их изменения при раздражении. В случае достаточно высокого градиента раздражителя "инактивационные" процессы в ткани будут отставать от скорости суммирования функциональных сдвигов, направленных на генерацию возбуждения. При уменьшении градиента раздражения ниже некоторой критической величины повышение порога возбуждения будет происходить быстрее, чем развитие активационных процессов. Такой раздражитель, несмотря на его достаточную силу, окажется подпороговым.

Мембранные механизмы аккомодации будут рассмотрены ниже, на примере электровозбудимых тканей.

**Функциональная подвижность.** Активационные и инактивационные процессы в биосистемах протекают с *индивидуальными скоростями*. В основе учения о функциональной подвижности лежит представление о том, что каждая живая система характеризуется определенной длительностью процесса возбуждения. Длительность этих физиологических сдвигов названа *интервалом возбуждения*. Интервал возбуждения определяет *скорость* процесса возбуждения: чем короче интервал, тем выше скорость возбуждения. Последняя, в свою очередь, характеризует функциональную подвижность ткани: чем короче интервал возбуждения, тем выше функциональная подвижность биосистемы, тем большее число *волн возбуждения* при ритмическом раздражении может воспроизвести объект в единицу времени. Мерой функциональной подвижности является максимальное число волн возбуждения в единицу времени, которое данный объект может воспроизвести без искажения.

## 1.8. Электрические явления в возбудимых клетках

**Мембранный потенциал покоя.** *Мембранным потенциалом покоя* (МПП) или *потенциалом покоя* (ПП) называют разность потенциалов покоящейся клетки между внутренней и наружной сторонами мембраны. Внутренняя сторона мембраны клетки заряжена отрицательно по отношению к наружной. Принимая потенциал наружного раствора за нуль, МПП записывают со знаком "минус". Величина МПП зависит от вида ткани и варьирует от −9 до −100 мв. Следовательно, в состоянии покоя клеточная мембрана *поляризована*. Уменьшение величины МПП называют *деполяризацией*, увеличение — *гиперполяризацией*, восстановление исходного значения МПП — *реполяризацией* мембраны.

Основные положения мембранной теории происхождения МПП сводятся к следующему. В состоянии покоя клеточная мембрана хорошо проницаема для ионов $K^+$ (в ряде клеток и для $Cl^-$), менее проницаема для $Na^+$ и практически непроницаема для внутриклеточных белков и других органических ионов. Ионы $K^+$ диффундируют из клетки по концентрационному градиенту, а непроникающие анионы остаются в цитоплазме, обеспечивая появление разности потенциалов через мембрану.

Возникающая разность потенциалов препятствует выходу $K^+$ из клетки и при некотором ее значении наступает равновесие между выходом $K^+$ по концентрационному градиенту и входом этих катионов по возникшему электрическому градиенту. Мембранный потенциал, при котором достигается это равновесие, называется *равновесным потенциалом*. Его величина может быть рассчитана из уравнения Нернста:

$$E_к = \frac{RT}{nF} ln \frac{[K^+_н]}{[K^+_{вн}]}$$

где $E_к$ — равновесный потенциал для $K^+$; $R$ — газовая постоянная; $T$ — абсолютная температура; $F$ — число Фарадея; $n$ — валентность $K^+$ (+1); $[K^+_н]$ — $[K^+_{вн}]$ — наружная и внутренняя концентрации $K^+$.

Если перейти от натуральных логарифмов к десятичным и подставить в уравнение числовые значения констант, то уравнение примет вид:

$$E_к = 61,5 \log \frac{[K^+_н]}{[K^+_{вн}]}, \text{ при } 37°C.$$

В спинальных нейронах (табл. 1.1) $E_к = -90$ мв. Величина МПП, измеренная с помощью микроэлектродов заметно ниже −70 мв.

Если мембранный потенциал клетки имеет калиевую природу, то, в соответствии с уравнением Нернста, его величина должна линейно снижаться с уменьшением концентрационного градиента этих ионов, например, при повышении концентрации $K^+$ во внеклеточной жидкости. Однако линейная зависимость величины МПП от градиента

**Таблица 1.1.** Концентрация некоторых ионов внутри и снаружи спинальных мотонейронов млекопитающих

| Ион | Концентрация (ммоль/л $H_2O$) | | Разновесный потенциал (мв) |
|---|---|---|---|
| | внутри клетки | снаружи клетки | |
| $Na^+$ | 15,0 | 150,0 | +60 |
| $K^+$ | 150,0 | 5,5 | -90 |
| $Cl^-$ | 9,0 | 125,0 | -70 |
| Мембранный потенциал покоя = -70 мв | | | |

концентрации $K^+$ существует только при концентрации $K^+$ во внеклеточной жидкости выше 20 мМ. При меньших концентрациях $K^+$ снаружи клетки кривая зависимости $E_м$ от логарифма отношения концентрации калия снаружи и внутри клетки отличается от теоретической. Объяснить установленные отклонения экспериментальной зависимости величины МПП и градиента концентрации $K^+$ теоретически рассчитанной по уравнению Нернста можно, допустив, что МПП возбудимых клеток определяется не только калиевым, но и натриевым, и хлорным равновесным потенциалами. Рассуждая аналогично с предыдущим, можно записать:

$$E_{Na} = \frac{RT}{nF} ln \frac{[Na^+_н]}{[Na^+_{вн}]} = 61,5 \, log \frac{[Na^+_н]}{[Na^+_{вн}]}$$

$$E_{Cl} = \frac{RT}{nF} ln \frac{[Cl^-_н]}{[Cl^-_{вн}]} = 61,5 \, log \frac{[Cl^-_{вн}]}{[Cl^-_н]}$$

Величины натриевого и хлорного равновесных потенциалов для спинальных нейронов (табл.1.1) равны соответственно +60 и –70 мв. Значение $E_{Cl}$ равно величине МПП. Это свидетельствует о пассивном распределении ионов хлора через мембрану в соответствии с химическим и электрическим градиентами. Для ионов натрия химический и электрический градиенты направлены внутрь клетки.

Вклад каждого из равновесных потенциалов в величину МПП определяется соотношением между проницаемостью клеточной мембраны для каждого из этих ионов. Расчет величины мембранного потенциала производится с помощью уравнения Гольдмана:

$$E_m = \frac{RT}{F} ln \frac{P_к[K^+_н] + P_{Na}[Na^+_н] + P_{Cl}[Cl^-_{вн}]}{P_к[K^+_{вн}] + P_{Na}[Na^+_{вн}] + P_{Cl}[Cl^-_н]}, \text{ где}$$

$E_m$ — мембранный потенциал; $R$ — газовая постоянная; $T$ — абсолютная температура; $F$ — число Фарадея; $P_к$, $P_{Na}$ и $P_{Cl}$ — кон-

станты проницаемости мембраны для $K^+$, $Na^+$ и $Cl^-$, соответственно; $[K^+_н]$, $[K^+_{он}]$, $[Na^+_н]$, $[Na^+_{он}]$, $[Cl^-_н]$ и $[Cl^-_{он}]$ — концентрации $K^+$, $Na^+$ и $Cl^-$ снаружи (н) и внутри (вн) клетки.

Подставляя в это уравнение полученные в экспериментальных исследованиях концентрации ионов и величину МПП, можно показать, что для гигантского аксона кальмара должно быть следующее соотношение констант проницаемости $P_к : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0{,}04 : 0{,}45$. Очевидно, что, поскольку мембрана проницаема для ионов натрия ($P_{Na} \neq 0$) и равновесный потенциал для этих ионов имеет знак "плюс", то вход последних внутрь клетки по химическому и электрическому градиентам будет уменьшать электроотрицательность цитоплазмы, т.е. увеличивать МПП.

При повышении концентрации ионов калия в наружном растворе выше 15 мМ МПП увеличивается и соотношение констант проницаемости меняется в сторону более значительного превышения $P_к$ над $P_{Na}$ и $P_{Cl}$. $P_к : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0{,}025 : 0{,}4$. В таких условиях МПП определяется почти исключительно градиентом ионов калия, поэтому экспериментальная и теоретическая зависимости величины МПП от логарифма отношения концентраций калия снаружи и внутри клетки начинают совпадать.

Таким образом, наличие стационарной разности потенциалов между цитоплазмой и наружной средой в покоящейся клетке обусловлено существующими концентрационными градиентами для $K^+$, $Na^+$ и $Cl^-$ и различной проницаемостью мембраны для этих ионов. Основную роль в генерации МПП играет диффузия ионов калия из клетки в наружный настор. Наряду с этим, МПП определяется также натриевым и хлорным равновесными потенциалами и вклад каждого из них определяется отношениями между проницаемостями плазматической мембраны клетки для данных ионов.

Все факторы, перечисленные выше, составляют так называемую *ионную компоненту* МПП. Поскольку, ни калиевый, ни натриевый равновесные потенциалы не равны МПП, клетка должна поглощать $Na^+$ и терять $K^+$. Постоянство концентраций этих ионов в клетке поддерживается за счет работы $Na^+$, $K^+$–АТФазы.

Однако роль этого ионного насоса не ограничивается поддержанием градиентов натрия и калия. Известно, что натриевый насос электрогенен и при его функционировании возникает чистый поток положительных зарядов из клетки во внеклеточную жидкость, обуславливающий увеличение электроотрицательности цитоплазмы по отношению к среде. Электрогенность натриевого насоса была выявлена в опытах на гигантских нейронах моллюска. Электрофоретическая инъекция ионов $Na^+$ в тело одиночного нейрона вызывала гиперполяризацию мембраны, во время которой МПП был значительно ниже величины калиевого равновесного потенциала. Указанная гиперполяризация ослаблялась при снижении температур раствора, в котором находилась клетка, и подавлялась специфическим ингибитором $Na^+$, $K^+$–АТФазы уабаином.

Из сказанного следует, что МПП может быть разделен на две компоненты — *"ионную"* и *"метаболическую"*. Первая компонента

зависит от концентрационных градиентов ионов и мембранных проницаемостей для них. Вторая, "метаболическая", обусловлена активным транспортом натрия и калия и оказывает двоякое влияние на МПП. С одной стороны, натриевый насос поддерживает концентрационные градиенты между цитоплазмой и внешней средой. С другой, будучи электрогенным, натриевый насос оказывает прямое влияние на МПП. Вклад его в величину МПП зависит от плотности "насосного" тока (ток на единицу площади поверхности мембраны клетки) и сопротивления мембраны.

**Мембранный потенциал действия.** Если на нерв или мышцу нанести раздражение выше порога возбуждения, то МПП нерва или мышцы быстро уменьшится и на короткий промежуток времени (миллисекунда) произойдет перезарядка мембраны: ее внутренняя сторона станет заряженной положительно относительно наружной. Это кратковременное изменение МПП, происходящее при возбуждении клетки, которое на экране осциллографа имеет форму одиночного пика, называется ***мембранным потенциалом действия*** (МПД).

МПД в нервной и мышечной тканях возникает при снижении абсолютной величины МПП (деполяризации мембраны) до некоторого критического значения, называемого ***порогом генерации*** МПД. В гигантских нервных волокнах кальмара МПД равен – 60 мВ. При деполяризации мембраны до –45 мВ (порог генерации МПД) возникает МПД (рис.1.15).

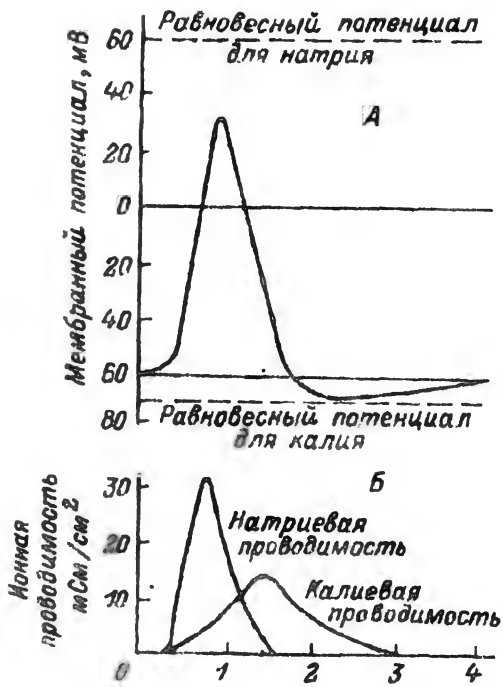



**Рис.1.15** Потенциал действия нервного волокна (А) и изменение проводимости мембраны для ионов натрия и калия (Б).

Во время возникновения МПД в аксоне кальмара сопротивление мембраны уменьшается в 25 раз, с 1000 до 40 Ом.см², тогда как электрическая емкость не изменяется. Указанное снижение сопротивления мембраны обусловлено увеличением ионной проницаемости мембраны при возбуждении.

По своей амплитуде (100–120 мВ) МПД на 20–50 мВ превышает величину МПП. Другими словами, внутренняя сторона мембраны на короткое время становится заряженной положительно по отношению к наружной, — "овершут" или ***реверсия заряда***.

Из уравнения Гольдмана следует, что лишь увеличение проницаемости мембраны для ионов натрия может привести к таким изменениям мембранного потенциала. Значение $E_к$ всегда меньше, чем величина МПП, поэтому повышение проницаемости мембраны для $K^+$ будет увеличивать абсолютное значение МПП. Натриевый равновесный потенциал имеет знак "плюс", поэтому резкое увеличение проницаемости мембраны для этих катионов приводит к перезарядке мембраны.

Во время МПД увеличивается проницаемость мембраны для ионов натрия. Расчеты показали, что если в состоянии покоя соотношение констант проницаемости мембраны для $K^+$, $Na^+$ и $Cl^-$ равно 1 : 0,04 : 0,45, то при МПД — $P_к : P_{Na} : P = 1 : 20 : 0,45$. Следовательно, в состоянии возбуждения мембрана нервного волокна не просто утрачивает свою избирательную ионную проницаемость, а, напротив, из избирательно проницаемой в покое для ионов калия она становится избирательно проницаемой для ионов натрия. Увеличение натриевой проницаемости мембраны связано с открыванием потенциал-зависимых натриевых каналов.

Механизм, который обеспечивает открывание и закрывание ионных каналов, получил название ***ворот канала***. Принято различать ***активационные*** (m) и ***инактивационные*** (h) ворота. Ионный канал может находиться в трех основных состояниях: закрытом (m–ворота закрыты; h–открыты), открытом (m– и h–ворота открыты) и инактивированном (m–ворота открыты, h–ворота закрыты) (рис 1.16).

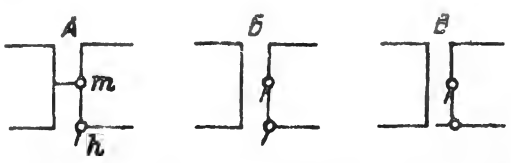



**Рис.1.16** Схема положения активационных (m) и инактивационных (h) ворот натриевых каналов, соответствующие закрытому (покой, А), открытому (активация, Б) и инактивированному (В) состояниям.

Деполяризация мембраны, вызываемая раздражающим стимулом, например, электрическим током, открывает m–ворота натриевых каналов (переход из состояния А в Б) и обеспечивает появление направленного внутрь потока положительных зарядов — ионов на-

трия. Это ведет к дальнейшей деполяризации мембраны, что, в свою очередь, увеличивает число открытых натриевых каналов и, следовательно, повышает натриевую проницаемость мембраны. Возникает "регенеративная" деполяризация мембраны, в результате которой потенциал внутренней стороны мембраны стремится достичь величины натриевого равновесного потенциала.

Причиной прекращения роста МПД и реполяризации мембраны клетки является: а) увеличение деполяризации мембраны, т.е. когда $E_м \rightarrow E_{Na}$, в результате чего снижается электрохимический градиент для ионов натрия, равный $E_м \rightarrow E_{Na}$. Другими словами, уменьшается сила, "толкающая" натрий внутрь клетки; б) деполяризация мембраны порождает процесс инактивации натриевых каналов (закрывание h–ворот; состояние В канала), который тормозит рост натриевой проницаемости мембраны и ведет к ее снижению; в) деполяризация мембраны увеличивает ее проницаемость для ионов калия. Выходящий калиевый ток стремится сместить мембранный потенциал в сторону калиевого равновесного потенциала.

Снижение электрохимического потенциала для ионов натрия и инактивация натриевых каналов уменьшает величину входящего натриевого тока. В определенный момент времени величина входящего тока натрия сравнивается с возросшим выходящим током — рост МПД прекращается. Когда суммарный выходящий ток превышает входящий, начинается реполяризация мембраны, которая также имеет регенеративный характер. Начавшаяся реполяризация ведет к закрыванию активационных ворот (m), что уменьшает натриевую проницаемость мембраны, ускоряет реполяризацию, а последняя увеличивает число закрытых каналов и т.д.

Фаза реполяризации МПД в некоторых клетках (например, в кардиомиоцитах и ряде гладкомышечных клеток) может замедляться, формируя *плато* ПД, обусловленное сложными изменениями во времени входящих и выходящих токов через мембрану. В последействии МПД может возникнуть гиперполяризация или/и деполяризация мембраны. Это так называемые ***следовые потенциалы***. Следовая гиперполяризация имеет двоякую природу: ***ионную*** и ***метаболическую***. Первая связана с тем, что калиевая проницаемость в нервном волокне мембраны остается некоторое время (десятки и даже сотни миллисекунд) повышенной после генерации МПД и смещает мембранный потенциал в сторону калиевого равновесного потенциала. Следовая гиперполяризация после ритмической стимуляции клеток связана преимущественно с активацией электрогенного натриевого насоса, вследствие накопления ионов натрия в клетке.

Причиной деполяризации, развивающейся после генерации МПД, является накопление ионов калия у наружной поверхности мембраны. Последнее, как это следует из уравнения Гольдмана, ведет к увеличению МПП.

С инактивацией натриевых каналов связано важное свойство нервного волокна, называемое *рефрактерностью*. Во время *абсолютного* рефрактерного периода нервное волокно полностью утрачивает способность возбуждаться при действии раздражителя любой

силы. ***Относительная*** рефрактерность, следующая за абсолютной, характеризуется более высоким порогом возникновения МПД.

Представление о мембранных процессах, происходящих во время возбуждения нервного волокна, служит базой для понимания и явления ***аккомодации***. В основе аккомодации ткани при малой крутизне нарастания раздражающего тока лежит повышение порога возбуждения, опережающее медленную деполяризацию мембраны. Повышение порога возбуждения почти целиком определяется инактивацией натриевых каналов. Роль повышения калиевой проницаемости мембраны в развитии аккомодации состоит в том, что оно приводит к падению сопротивления мембраны. Вследствие снижения сопротивления скорость деполяризации мембраны становится еще медленнее. Скорость аккомодации тем выше, чем большее число натриевых каналов при потенциале покоя находится в инактивированном состоянии, чем выше скорость развития инактивации и чем выше калиевая проницаемость мембраны.

**Проведение возбуждения.** Проведение возбуждения по нервному волокну осуществляется за счет локальных токов между возбужденным и покоящимися участками мембраны. Последовательность событий в этом случае представляется в следующем виде.

При нанесении точечного раздражения на нервное волокно в соответствующем участке мембраны возникает потенциал действия. Внутренняя сторона мембраны в данной точке оказывается заряженной положительно по отношению к соседней, покоящейся. Между точками волокна, имеющими различный потенциал, возникает ток (***локальный ток***), направленный от возбужденного (знак (+) на внутренней стороне мембраны) к невозбужденному (знак (–) на внутренней стороне мембраны) к участку волокна. Этот ток оказывает деполяризующее влияние на мембрану волокна в покоящемся участке и при достижении критического уровня деполяризации мембраны в данном участке возникает МПД. Этот процесс последовательно распространяется по всем участкам нервного волокна.

В некоторых клетках (нейронах, гладких мышцах) МПД имеет не натриевую природу, а обусловлен входом ионов $Ca^{2+}$ по потенциалзависимым кальциевым каналам. В кардиомиоцитах генерация МПД связана с входящими натриевым и натрий–кальциевым токами.

## 1.9. Трансэпителиальный транспорт

В некоторых органах (желудок, кишечник, желчный пузырь, почки, легкие) транспорт веществ осуществляется через слой клеток, а не единичную клеточную мембрану. Такой перенос веществ называют ***трансэпителиальным***.

Перенос органических веществ, сахаров, аминокислот через эпителиальный барьер происходит по механизму сопряженного с ионами натрия транспорта, то есть этот транспорт осуществляется со значительной скоростью лишь в присутствии ионов натрия. В мембране эпителиоцита, обращенной в просвет органа, образуется ком-

плекс субстрат–переносчик–$Na^+$. За счет энергии электрохимического градиента ионов натрия комплекс перемещается на внутреннюю, цитоплазматическую сторону апикальной мембраны, где и распадается с освобождением в цитоплазму субстрата и натрия. Благоприятный для входа ионов натрия концентрационный градиент создается за счет работы $Na^+$, $K^+$–АТФазы, локализованной в базальной, обращенной к серозе, мембране эпителиоцита. Следовательно, транспорт сахаров и аминокислот в эпителиоцит против их концентрационного градиента осуществляется за счет вторичного активного транспорта. Из цитоплазмы эпителиальных клеток сахара и аминокислоты диффундируют в серозную часть органа через базальную мембрану по градиенту их концентрации, вероятно, с участием еще одного, но уже натрий-независимого переносчика (рис.1.17).

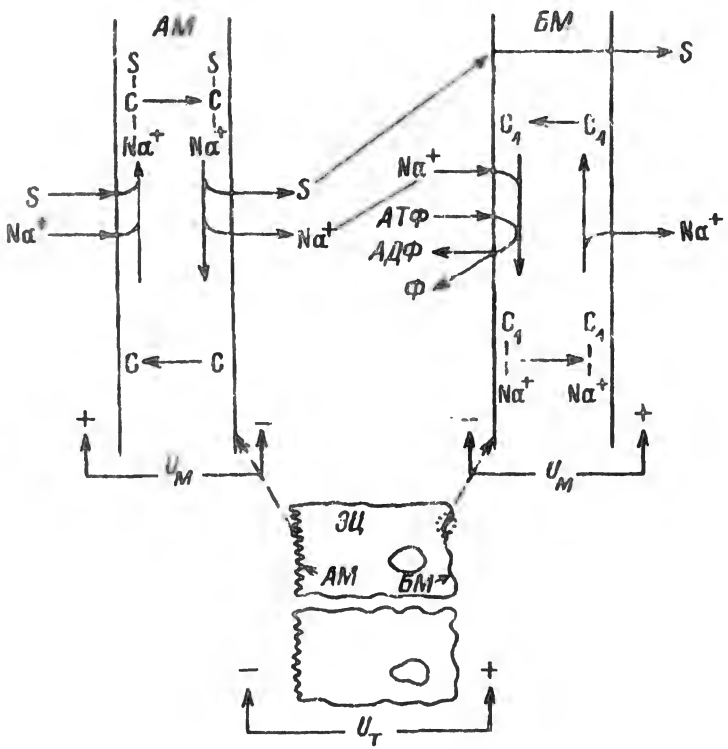



**Рис.1.17** Схема сопряжения транспорта сахаров и аминокислот с транспортом натрия в эпителии тонкой кишки.
ЭЦ, АМ, БМ — эпителиоцит, его апикальная и базальная мембраны;
S--C--$Na^+$ — тройной комплекс: S — сахар или аминокислота, C — переносчик, $C_1$ — $Na^+$, $K^+$ — АТФаза (или переносчик натрия через базальную мембрану);
$И_м$, $И_т$ — трансмембранная и трансэпителиальная разность потенциалов

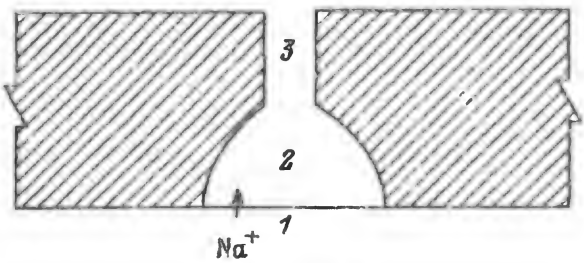



**Рис.1.18** Модель, поясняющая возможные механизмы противоградиентного транспорта воды.
Перенос соли через мембрану (1) приводит к повышению её концентрации в замкнутом объеме (2), расположенном в межклеточном пространстве. Канал (3), через который вода и растворенные в ней вещества по градиенту гидростатического давления выводятся в соединительную ткань.

В результате активного транспорта ионов натрия создается *трансэпителиальная разность потенциалов* со знаком "плюс" на серозной поверхности эпителия. Этот электрический градиент является источником энергии для транспорта ионов хлора и других анионов из просвета органа в кровь.

Работа натриевого насоса, обеспечивая активное выведение ионов натрия, создает и *трансэпителиальный осмотический градиент*, в результате чего поток воды направляется из полости органа наружу через монослой клеток. Вода может поступать и против осмотического градиента. Возможные механизмы такого переноса воды рассматриваются на модели (рис.1.18). Допускается, что межклеточные пространства эпителия представляют собой изолированные со стороны просвета органа полости. В эти полости активно транспортируются ионы натрия; хлор следует за ними пассивно по градиенту электрического потенциала. Создание гипертонической среды (NaCl) в замкнутом пространстве обуславливает возникновение водного потока, направленного в эту же полость. Поступление воды приводит к снижению концентрации NaCl в межклеточном пространстве до изотонической. Однако изотонический раствор, накопление которого продолжается благодаря действию натриевого насоса, вследствие повышения гидростатического давления в полости будет вытесняться в соединительную ткань, прилегающую к стенке органа.

Детали работы описанного механизма в разных органах и организмах могут быть различными. Так, в эпителии кишечника предполагается существование активного транспорта не только натрия и калия, но и хлора. Интенсивно изучается роль $Cl^-/HCO_3^-$ — обменника в процессах всасывания.

# Глава 2. Внутренняя среда организма.

*Среда* — это совокупность условий обитания живых существ. Выделяют ***внешнюю среду***, т.е. комплекс факторов, находящихся вне организма, но необходимых для его жизнедеятельности, и ***внутреннюю среду***.

***Внутренней средой*** организма называют совокупность биологических жидкостей (кровь, лимфа, тканевая жидкость), омывающих клетки и структуры тканей и принимающих участие в процессах обмена веществ. Предложил понятие "внутренняя среда" в 19 веке Клод Бернар, подчеркивая тем самым, что в отличие от изменчивой внешней среды, в которой существует живой организм, постоянство жизненных процессов клеток требует соответствующего постоянства их окружения, т.е. внутренней среды.

Живой организм представляет собой ***открытую систему***. Открытой называют систему, для существования которой необходим постоянный обмен веществом, энергией и информацией с внешней средой. Взаимосвязи организма и внешней среды обеспечивают поступление во внутреннюю среду кислорода, воды и пищевых веществ, удаление из нее углекислоты и ненужных, а иногда и вредных, метаболитов. Внешняя среда поставляет организму огромное количество информации, воспринимаемой многочисленными чувствительными образованиями нервной системы.

Внешняя среда оказывает не только полезные, но и вредные для жизнедеятельности организма влияния. Однако, здоровый организм нормально функционирует, если воздействия среды не переходят границ допустимости. Такая зависимость жизнедеятельности организма от внешней среды с одной стороны, и относительная стабильность и независимость жизненных процессов от изменений в окружающей среде с другой стороны, обеспечивается свойством организма, получившим название ***гомеостазис (гомеостаз)***. Организм представляет собой ультрастабильную систему, которая сама осуществляет поиск наиболее устойчивого и оптимального состояния, удерживая различные параметры функций в границах физиологических ("нормальных") колебаний.

***Гомеостазис*** — относительное динамическое постоянство внутренней среды и устойчивость физиологических функций. Это именно динамическое, а не статическое постоянство, поскольку оно подразумевает не только возможность, но необходимость колебаний состава внутренней среды и параметров функций в пределах физиологических границ с целью достижения оптимального уровня жизнедеятельности организма.

Деятельность клеток требует адекватной функции снабжения их кислородом и эффективного вымывания из них углекислого газа и других отработанных веществ или метаболитов. Для восстановления разрушающихся белковых структур и извлечения энергии клетки должны получать пластический и энергетический материал, поступающий в организм с пищей. Все это клетки получают из окружающей их микросреды через ***тканевую жидкость***. Постоянство последней поддерживается благодаря обмену газами, ионами и молекулами с кровью. Следовательно, постоянство состава крови и состояние барьеров между кровью и тканевой жидкостью, так называемых ***гистогематических барьеров***, являются условиями гомеостазиса микросреды клеток. Избирательная проницаемость этих барьеров обеспечивает определенную специфику состава микросреды клеток, необходимую для их функций.

С другой стороны, тканевая жидкость участвует в образовании лимфы, обменивается с дренирующими тканевые пространства лимфатическими капиллярами, что позволяет эффективно удалять из клеточной микросреды крупные молекулы, неспособные диффундировать через гистогематические барьеры в кровь. В свою очередь, оттекающая из тканей лимфа через грудной лимфатический проток поступает в кровь, обеспечивая поддержание постоянства ее состава. Следовательно, в организме между жидкостями внутренней среды происходит непрерывный обмен, являющийся обязательным условием гомеостазиса.

Взаимосвязи компонентов внутренней среды между собой, с внешней средой и роль основных физиологических систем в реализации взаимодействия внутренней и внешней среды представлены на рис.2.1. Внешняя среда влияет на организм через восприятие ее характеристик чувствительными аппаратами нервной системы (рецепторами, органами чувств), через легкие, где осуществляется газообмен и через желудочно-кишечный тракт, где осуществляется всасывание воды и пищевых ингредиентов. Нервная система оказывает свое регулирующее воздействие на клетки за счет выделения на окончаниях нервных проводников специальных посредников — ***медиаторов***, поступающих через микроокружение клеток к специальным структурным образованиями клеточных мембран — ***рецепторам***. Воспринимаемое нервной системой влияние внешней среды может опосредоваться и через эндокринную систему, секретирующую в кровь специальные гуморальные регуляторы — ***гормоны***. В свою очередь, содержащиеся в крови и тканевой жидкости вещества в большей или меньшей степени раздражают рецепторы интерстициального пространства и кровеносного русла, тем самым обеспечивая нервную систему информацией о составе внутренней среды. Удаление метаболитов и чужеродных веществ из внутренней среды осуществляется через органы выделения, главным образом, почки, а также легкие и пищеварительный тракт.

Постоянство внутренней среды — важнейшее условие жизнедеятельности организма. Поэтому отклонения состава жидкостей внутренней среды воспринимаются многочисленными рецепторными

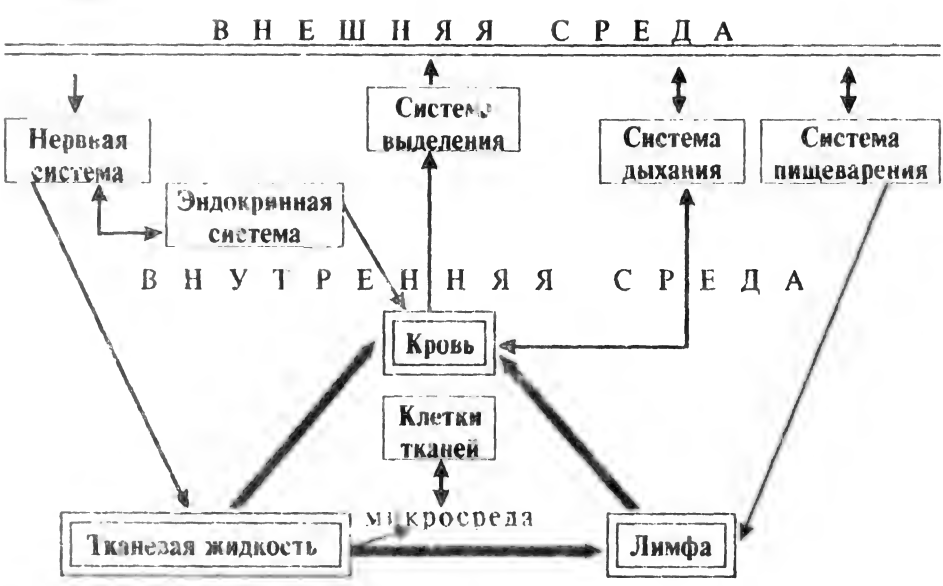



**Рис.2.1.** Схема взаимосвязей внутренней среды организма.

структурами и клеточными элементами с последующим включением биохимических, биофизических и физиологических регуляторных реакций, направленных на устранение отклонения. В то же время сами регуляторные реакции вызывают изменения во внутренней среде для того, чтобы привести ее в соответствие с новыми условиями существования организма. Поэтому регуляция внутренней среды всегда имеет целью оптимизацию ее состава и физиологических процессов в организме.

Границы гомеостатического регулирования постоянства внутренней среды могут быть жесткими для одних параметров и пластичными для других. Соответственно, параметры внутренней среды называют *жесткими константами*, если диапазон их отклонений очень мал (pH, концентрация ионов в крови), или *пластичными константами* (уровень глюкозы, липидов, остаточного азота, давление интерстициальной жидкости и др.), т.е. подверженными сравнительно большим колебаниям. Константы меняются в зависимости от возраста, социальных и профессиональных условий, времени года и суток, географических и природных условий, а также имеют половые и индивидуальные особенности. Условия внешней среды часто являются одинаковыми для большего или меньшего числа людей, проживающих в определенном регионе и относящихся к одной и той же социальной и возрастной группе, но константы внутренней среды у разных здоровых людей могут отличаться. Таким образом, гомеостатическая регуляция постоянства внутренней среды не означает полной идентичности ее состава у разных лиц. Однако, не-

смотря на индивидуальные и групповые особенности, гомеостазис обеспечивает поддержание нормальных параметров внутренней среды организма.

Обычно *нормой* называют среднестатистические значения параметров и характеристик жизнедеятельности здоровых лиц, а также интервалы, в пределах которых колебания этих значений соответствуют гомеостазису, т.е. способны удерживать организм на уровне оптимального функционирования.

Соответственно, для общей характеристики внутренней среды организма в норме обычно приводятся интервалы колебаний различных ее показателей, например, количественного содержания различных веществ в крови у здоровых людей. Вместе с тем, характеристики внутренней среды являются взаимосвязанными и взаимообусловленными величинами. Поэтому, сдвиги одной из них часто компенсируются другими, что не обязательно отражается на уровне оптимального функционирования и здоровье человека.

Внутренняя среда представляет собой отражение сложнейшей интеграции жизнедеятельности разных клеток, тканей, органов и систем с влияниями внешней среды.

Это определяет особую важность индивидуальных особенностей внутренней среды, отличающих каждого человека. В основе индивидуальности внутренней среды лежит *генетическая индивидуальность*, а также длительное воздействие определенных условий внешней среды. Соответственно, *физиологическая норма* — это индивидуальный оптимум жизнедеятельности, т.е. наиболее согласованное и эффективное сочетание всех жизненных процессов в реальных условиях внешней среды.

## 2.1. Кровь как внутренняя среда организма.

Кровь состоит из плазмы и клеток (форменных элементов) — *эритроцитов*, *лейкоцитов* и *тромбоцитов*, находящихся во взвешенном состоянии (рис.2.2.). Поскольку плазма и клеточные элементы имеют разобщенные источники регенерации, кровь часто выделяют в самостоятельный вид ткани.

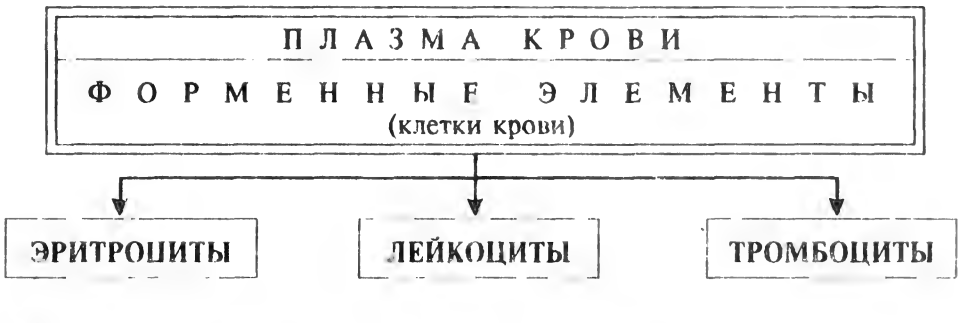



**Рис.2.2.** Основные составные части крови.

**Функции крови** многообразны. Это, прежде всего, в обобщенном виде, ***функции транспорта*** или переноса газов и веществ, необходимых для жизнедеятельности клеток или подлежащих удалению из организма. К ним относятся: дыхательная, питательная, интегративно-регуляторная и экскреторная функции (см. главу 6).

Кровь выполняет в организме и ***защитную функцию***, благодаря связыванию и нейтрализации токсических веществ, попадающих в организм, связыванию и разрушению инородных белковых молекул и чужеродных клеток, в том числе и инфекционного происхождения. Кровь является одной из основных сред, где осуществляются механизмы специфической защиты организма от чужеродных молекул и клеток, т.е. иммунитета.

Кровь участвует в регуляции всех видов обмена веществ и температурного гомеостазиса, является источником всех жидкостей, секретов и экскретов организма. Состав и свойства крови отражают сдвиги, происходящие в других жидкостях внутренней среды и клетках, в связи с чем исследования крови являются важнейшим методом диагностики.

Количество или ***объем крови*** у здорового человека находится в пределах 6–8 % массы тела (4 — 6 литров). Это состояние носит название ***нормоволемия***. После избыточного приема воды объем крови может повышаться (***гиперволемия***), а при тяжелой физической работе в жарких цехах и избыточном потоотделении — падать (***гиповолемия***).

Поскольку кровь состоит из клеток и плазмы, общий объем крови также складывается из объема плазмы и объема клеточных элементов. Часть объема крови, приходящаяся на клеточную часть крови, получила название ***гематокрит*** (рис. 2.3.). У здоровых мужчин гематокрит находится в пределах 44–48%, а у женщин — 41–45%. Благодаря наличию многочисленных механизмов регуляции объема крови и объема плазмы (волюморецепторные рефлексы, жажда, нервные и гуморальные механизмы изменения всасывания и выделения воды и солей, регуляция белкового состава крови, регуляция эритропоэза и др.) гематокрит является относительно жесткой гомеостатической константой и его длительное и стойкое изменение возможно лишь в условиях высокогорья, когда приспособление к низкому парциальному давлению кислорода усиливает эритропоэз и, соответственно, повышает долю объема крови, приходящуюся на клеточные

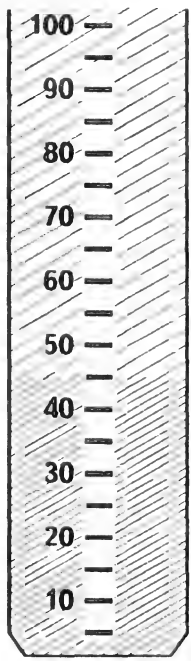



**Рис.2.3.** Определение гематокрита.

элементы. Нормальные величины гематокрита и, соответственно, объема клеточных элементов называют ***нормоцитемией***. Увеличение объема, занимаемого клетками крови, называют ***полицитемией***, а уменьшение — ***олигоцитемией***.

**Физико-химические свойства крови и плазмы**. Функции крови во многом определяются ее физико-химическими свойствами, среди которых наибольшее значение имеют осмотическое давление, онкотическое давление и коллоидная стабильность, суспензионная устойчивость, удельный вес и вязкость.

***Осмотическое давление крови*** зависит от концентрации в плазме крови молекул растворенных в ней веществ (электролитов и неэлектролитов) и представляет собой сумму осмотических давлений содержащихся в ней ингредиентов. При этом свыше 60% осмотического давления создается хлористым натрием, а всего на долю неорганических электролитов приходится до 96% от общего осмотического давления. Осмотическое давление является одной из жестких гомеостатических констант и составляет у здорового человека в среднем 7,6 атм с возможным диапазоном колебаний 7,3–8,0 атм. Если жидкость внутренней среды или искусственно приготовленный раствор имеет такое же осмотическое давление, как нормальная плазма крови, подобную жидкую среду или раствор называют ***изотоническим***. Соответственно, жидкость с более высоким осмотическим давлением называется ***гипертонической***, а с более низким — ***гипотонической***.

Осмотическое давление обеспечивает переход растворителя через полунепроницаемую мембрану от раствора менее концентрированного к раствору более концентрированному, поэтому оно играет важную роль в распределении воды между внутренней средой и клетками организма. Так, если тканевая жидкость будет гипертонической, то вода будет поступать в нее с двух сторон — из крови и из клеток, напротив, при гипотоничности внеклеточной среды вода переходит в клетки и кровь.

Аналогичную реакцию можно наблюдать со стороны эритроцитов крови при изменении осмотического давления плазмы: при гипертоничности плазмы эритроциты, отдавая воду, сморщиваются, а при гипотоничности плазмы набухают и даже лопаются. Последнее, используется в практике для определения ***осмотической стойкости эритроцитов***. Так, изотоничным плазме крови является 0,89% раствор NaCl. Помещенные в этот раствор эритроциты не изменяют формы. В резко гипотоничных растворах и, особенно, воде эритроциты набухают и лопаются. Разрушение эритроцитов носит название ***гемолиз***, а в гипотоничных растворах — ***осмотический гемолиз***. Если приготовить ряд растворов NaCl с постепенно уменьшающейся концентрацией поваренной соли, т.е. гипотоничные растворы, и помещать в них взвесь эритроцитов, то можно найти ту концентрацию гипотоничного раствора, при котором начинается гемолиз и единичные эритроциты разрушаются или гемолизируются. Эта концентрация NaCl характеризует ***минимальную осмотическую резистент-***

*ность* эритроцитов (минимальный гемолиз), которая у здорового человека находится в пределах 0,5–0,4 (% раствора NaCl). В более гипотонических растворах все более количество эритроцитов гемолизируется и та концентрация NaCl, при которой все эритроциты будут лизированы, носит название *максимальной осмотической резистентности* (максимальный гемолиз). У здорового человека она колеблется от 0,34 до 0,30 (% раствора NaCl).

Механизмы регуляции осмотического гомеостазиса изложены в главе 12.

**Онкотическое давление и коллоидная стабильность белков плазмы крови.** Онкотическим давлением называют осмотическое давление, создаваемое белками в коллоидном растворе, поэтому его еще называют *коллоидно-осмотическим*. Ввиду того, что белки плазмы крови плохо проходят через стенки капилляров в тканевую микросреду, создаваемое ими онкотическое давление обеспечивает удержание воды в крови. Если осмотическое давление, обусловленное солями и мелкими органическим молекулами, из-за проницаемости гистогематических барьеров одинаково в плазме и тканевой жидкости, то онкотическое давление в крови существенно выше. Кроме плохой проницаемости барьеров для белков, меньшая их концентрация в тканевой жидкости связана с вымыванием белков из внеклеточной среды током лимфы. Таким образом, между кровью и тканевой жидкостью существует градиент концентрации белка и, соответственно, градиент онкотического давления. Так, если онкотическое давление плазмы крови составляет в среднем 25–30 мм рт.ст., а в тканевой жидкости — 4–5 мм рт.ст., то градиент давления равен 20–25 мм рт.ст. Поскольку из белков в плазме крови больше всего содержится альбуминов, а молекула альбумина меньше других белков и его моляльная концентрация поэтому почти в 6 раз выше, то онкотическое давление плазмы создается преимущественно альбуминами. Снижение их содержания в плазме крови ведет к потере воды плазмой и отеку тканей, а увеличение — к задержке воды в крови.

*Коллоидная стабильность* плазмы крови обусловлена характером гидратации белковых молекул и наличием на их поверхности двойного электрического слоя ионов, создающего поверхностный или фи-потенциал. Частью фи-потенциала является *электрокинетический* (дзета) *потенциал*. Дзета-потенциал — это потенциал на границе между коллоидной частицей, способной к движению в электрическом поле, и окружающей жидкостью, т.е. потенциал поверхности скольжения частицы в коллоидном растворе. Наличие дзета-потенциала на границах скольжения всех дисперсных частиц формирует на них одноименные заряды и электростатические силы отталкивания, что обеспечивает устойчивость коллоидного раствора и препятствует агрегации. Чем выше абсолютное значение этого потенциала, тем больше силы отталкивания белковых частиц друг от друга. Таким образом, дзета-потенциал является мерой устойчивости коллоидного раствора. Величина этого потенциала существенно выше у альбуминов плазмы, чем у других белков. Поскольку альбуминов

в плазме значительно больше, коллоидная стабильность плазмы крови преимущественно определяется этими белками, обеспечивающими коллоидную устойчивость не только других белков, но и углеводов и липидов.

С коллоидной стабильностью белков плазмы связаны и ***суспензионные свойства крови***, т.е. поддержание клеточных элементов во взвешенном состоянии. Величина суспензионных свойств крови может быть оценена по ***скорости оседания эритроцитов*** (СОЭ) в неподвижном объеме крови.

Таким образом, чем выше содержание альбуминов по сравнению с другими, менее стабильными коллоидными частицами, тем больше и суспензионная способность крови, поскольку альбумины адсорбируются на поверхности эритроцитов. Наоборот, при повышении в крови уровня глобулинов, фибриногена, других крупномолекулярных и нестабильных в коллоидном растворе белков, скорость оседания эритроцитов нарастает, т.е. суспензионные свойства крови падают. В норме СОЭ у мужчин 4–10 мм/ч, а у женщин — 5–12 мм/ч.

***Вязкость*** — это способность оказывать сопротивление течению жидкости при перемещениях одних частиц относительно других за счет внутреннего трения. В связи с этим, вязкость крови представляет собой сложный эффект взаимоотношений между водой и макромолекулами коллоидов с одной стороны, плазмой и форменными элементами — с другой. Поэтому вязкость плазмы и вязкость цельной крови существенно отличаются: вязкость плазмы в 1,8 — 2,5 раза выше, чем воды, а вязкость крови выше вязкости воды в 4–5 раз. Чем больше в плазме крови содержится крупномолекулярных белков, особенно фибриногена, липопротеинов, тем выше вязкость плазмы. При увеличении количества эритроцитов, особенно их соотношения с плазмой, т.е. гематокрита, вязкость крови резко возрастает. Повышению вязкости способствует и снижение суспензионных свойств крови, когда эритроциты начинают образовывать агрегаты. При этом отмечается положительная обратная связь — повышение вязкости, в свою очередь, усиливает агрегацию эритроцитов — что может вести к порочному кругу. Поскольку кровь — неоднородная среда и относится к неньютоновским жидкостям, для которых свойственна структурная вязкость, постольку снижение давления потока, например, артериального давления, повышает вязкость крови, а при повышении давления из-за разрушения структурированности системы — вязкость падает.

Еще одной особенностью крови как системы, обладающей наряду с ньютоновской и структурной вязкостью, является, ***эффект Фареуса–Линдквиста***. В однородной ньютоновской жидкости, согласно закону Пуазейля, с уменьшением диаметра трубки повышается вязкость. Кровь, которая является неоднородной неньютоновской жидкостью, ведет себя иначе. С уменьшением радиуса капилляров менее 150 мк вязкость крови начинает снижаться. Эффект Фареуса–Линдквиста облегчает движение крови в капиллярах кровеносного русла. Механизм этого эффекта связан с образованием пристеночного слоя плазмы, вязкость которой ниже, чем у цельной крови, и миграцией

эритроцитов в осевой ток. С уменьшением диаметра сосудов толщина пристеночного слоя не меняется. Эритроцитов в движущейся по узким сосудам крови становится по отношению к слою плазмы меньше, т.к. часть из них задерживается при вхождении крови в узкие сосуды, а находящиеся в своем токе эритроциты двигаются быстрее и время пребывания их в узком сосуде уменьшается.

Вязкость крови прямо пропорционально сказывается на величине общего периферического сосудистого сопротивления кровотоку, т.е. влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

*Удельный вес крови* у здорового человека среднего возраста составляет от 1,052 до 1,064 и зависит от количества эритроцитов, содержания в них гемоглобина, состава плазмы. У мужчин удельный вес выше, чем у женщин за счет разного содержания эритроцитов. Удельный вес эритроцитов (1,094–1,107) существенно выше, чем у плазмы (1,024–1,030), поэтому во всех случаях повышения гематокрита, например, при сгущении крови из-за потери жидкости при потоотделении в условиях тяжелой физической работы и высокой температуры среды, отмечается увеличение удельного веса крови.

**Состав плазмы крови**. Плазма крови состоит из воды (около 90% массы), низкомолекулярных соединений органического и неорганического происхождения — солей или электролитов, углеводов, липидов, органических кислот и оснований, промежуточных продуктов обмена как содержащих азот, так и неазотистого происхождения, витаминов (около 2% массы) и белков, на долю которых приходится до 8% массы плазмы.

*Электролитный состав плазмы* важен для поддержания ее осмотического давления, кислотно-щелочного состояния, функций клеточных элементов крови и сосудистой стенки, активности ферментов, процессов свертывания крови и фибринолиза. Поскольку плазма крови постоянно обменивается электролитами с микросредой клеток, содержание в ней электролитов в значительной мере определяет и фундаментальные свойства клеточных элементов органов — возбудимость и сократимость, секреторную активность и проницаемость мембран, биоэнергетические процессы. Содержание основных электролитов в плазме крови, эритроцитах и тканевой микросреде представлено в табл.2.1. Из таблицы видно, что содержание натрия и калия в плазме и эритроцитах отличается также, как и в других клетках и внеклеточной среде (глава 1), и, соответственно, обусловлено различиями проницаемости мембран и работой K–Na-насосов клеток. Часть катионов плазмы связана с анионами органических кислот и белков, что играет роль в поддержании кислотно-щелочного состояния и необходимо для реализации функций белков.

Отличается в плазме и эритроцитах содержание и ряда анионов, прежде всего хлора и бикарбоната. Эти различия обусловлены обменом этих анионов между эритроцитами и плазмой в капиллярах легких и тканей при дыхании.

Содержание натрия и калия в плазме крови — жесткие гомеостатические константы, зависящие от баланса процессов поступления и

**Таблица 2.1.** Содержание электролитов в плазме крови, эритроцитах и микросреде тканей (ммоль/л) у человека

| Ионы | Плазма | Эритроциты | Микросреда клеток |
|---|---|---|---|
| Катионы | | | |
| $Na^+$ | 135-150 | 10-25 | 142-144 |
| $K^+$ | 4,0-5,5 | 95-110 | 4,0-5,0 |
| $Ca^+$ | 2,2-2,5 | 0,12-0,30 | 0,8-1,2 |
| $Mg^+$ | 0,5-0,9 | 1,7-2,3 | 0,75-1,2 |
| Анионы | | | |
| $Cl^-$ | 90-110 | 40-60 | 100-120 |
| $HCO_3^-$ | 23-33 | 13-18 | 28-32 |
| $HPO_4^{2-}$ | 0,8-1,2 | 38-48 | 0,8-1,2 |
| $SO_4^{2-}$ | 0,4-0,6 | 6-8 | 0,4-0,6 |

выведения ионов, а также их перераспределения между клетками и внеклеточной средой. Регуляция гомеостазиса этих катионов осуществляется изменениями поведения (большее или меньшее потребление соли) и системами гуморальной регуляции (см.главу 3), среди которых основное значение имеют ренин–ангиотензин–альдостероновая система и натриуретический гормон предсердий (см.главу 5).

Жесткой гомеостатической константой является и концентрация кальция в плазме крови. Кальций содержится в двух формах: связанной (с белками, в комплексных соединениях, малорастворимых солях) и свободной, ионизированной ($Ca^{++}$). Основные биологические эффекты кальция обусловлены его ионизированной формой. В цитозоле клеток ионизированного кальция содержится мало, но его количество чрезвычайно тонко регулируется, поскольку этот катион является важнейшим регулятором обменных процессов и функций клеток. Поступление кальция в клетки из внеклеточной среды связано с его уровнем в микросреде и плазме крови, хотя в большей степени зависит от специальных транспортных мембранных механизмов (каналов, насосов, переносчиков). В клеточном цитозоле ионизированный кальций связывается с белками, а также удаляется с помощью специальных Са–насосов во внутриклеточные депо (митохондрии, цитоплазматический ретикулум) и наружу в микросреду клеток. Содержащийся в плазме крови ионизированный кальций помимо того, что является источником для транспорта внутрь клеток, необходим для обеспечения физико–химических свойств плазменных белков, активности ферментов, например, для реализации механизмов свертывания крови. Регуляция уровня ионизированного кальция в плазме крови осуществляется специальной гуморальной

системой, включающей ряд кальций-регулирующих гормонов: околощитовидных желез (паратирин), щитовидной железы (кальцитонин и его аналоги), почек (кальцитриол).

В плазме крови содержится и большое число различных ***микроэлементов***, называемых так из-за очень малых концентраций. Как минимум 15 микроэлементов, содержащихся в плазме крови, например, медь, кобальт, марганец, цинк, хром, стронций и др., играют важную роль в процессах метаболизма клеток и обеспечении их функций, поскольку входят в состав ферментов, катализируют их действие, участвуют в процессах образования клеток крови и гемоглобина (гемопоэзе) и др.

Из веществ органической природы в плазме крови находятся азотосодержащие продукты белкового катаболизма (мочевина, аминокислоты, мочевая кислота, креатин, креатинин, индикан), получившие название ***остаточного*** или ***небелкового азота***. Величина остаточного азота (в норме 14,3–28,6 ммоль/л) отражает не столько интенсивность катаболизма белка, сколько эффективность выделения продуктов белкового обмена через почки. При нарушениях экскреторной функции почек повышение остаточного азота крови является важным диагностическим показателем.

Необходимым для жизнедеятельности организма является содержание в плазме крови ***углеводов***, из которых более 90% приходится на глюкозу. Благодаря высокой растворимости в воде, хорошей способности к мембранному транспорту и легкости использования в метаболических путях, глюкоза для многих клеток организма является главным источником энергии. Содержание глюкозы в артериальной крови выше, чем в венозной, так как она непрерывно используется клетками тканей. У здорового человека в венозной крови содержится 3,6–6,9 ммоль/л глюкозы, причем колебания ее уровня преимущественно связаны с временем приема пищи и всасыванием из желудочно-кишечного тракта. В целом уровень глюкозы в крови зависит от соотношения следующих факторов: всасывания из желудочно-кишечного тракта, поступления из депо (гликоген печени), новообразования из аминокислот и жирных кислот (глюконеогенез), утилизации тканями и депонирования в виде гликогена. Гомеостазис глюкозы отражает особенности углеводного обмена в организме и регулируется вегетативной нервной системой и многочисленными сахар-регулирующими гормонами (инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды и др.).

Важную роль в реализации питательной функции крови играют содержащиеся в плазме липиды и белки.

**Белки плазмы крови**. Общее число белков плазмы крови составляет около 200, из них 70 выделены в чистом виде. Общее содержание белка в крови колеблется в норме от 65 до 85 г/л. Основными плазменными белками являются альбумины (38–50 г/л), глобулины (20–30 г/л) и фибриноген (2–4 г/л). Таким образом, больше всего в плазме крови содержится альбуминов, и для оценки белкового состава плазмы в клинике обычно определяют альбумино/гло-

булиновый показатель или белковый коэффициент крови, составляющий у здоровых взрослых людей 1,3–2,2. С помощью электрофореза, т.е. передвижения белковых частиц в электрическом поле, удается выделить так называемые белковые фракции, каждая из которых, кроме альбуминов, образована большим количеством разных по составу белковых молекул. Содержание в плазме основных белковых фракций приведено в табл.2.2. Выявление белковых фракций основано лишь на физико–химических свойствах белков, а не на физиологическом их значении, поэтому в одну и ту же фракцию попадают белки с разными функциональными свойствами. Наиболее же точную информацию о белковом составе плазмы можно получить определяя содержание индивидуальных белков.

**Таблица 2.2.** Основные белковые фракции плазмы крови человека

| Фракции | Концентрации (г/л) |
|---|---|
| Общий белок | 65-85 |
| Альбумины | 38-50 |
| Альфа-1-Глобулины | 1,4-3,0 |
| Альфа-2-Глобулины | 5,6-9,1 |
| Бета-Глобулины | 5,4-9,1 |
| Гамма-Глобулины | 9,1-14,7 |
| Фибриноген | 2,0-4,0 |

А л ь б у м и н ы — самая однородная фракция белков плазмы. Основная их функция заключается в поддержании онкотического давления. Кроме того альбумины служат резервом аминокислот для белкового синтеза и выполняют тем самым питательную функцию. Благодаря большой поверхности мицелл и их высокому отрицательному заряду, альбумины обеспечивают стабильность коллоидного раствора и суспензионные свойства крови, адсорбируют на своей поверхности и транспортируют вещества не только эндогенного, но и экзогенного происхождения. Так, альбумины переносят неэстерифицированные жирные кислоты, билирубин, стероидные гормоны, соли желчных кислот, а также, пенициллин, сульфаниламиды, ртуть. Альбумины частично связывают гормон щитовидной железы тироксин и значительную часть ионов кальция.

А л ь ф а – г л о б у л и н ы включают гликопротеины, т.е. белки, связанные с углеводами (2/3 всей глюкозы плазмы циркулирует в составе гликопротеинов), а также ингибиторы протеолитических ферментов, транспортные белки для гормонов, витаминов и микроэлементов. К альфа–глобулинам относятся: эритропоэтин — гуморальный стимулятор кроветворения; плазминоген — предшественник фермента, растворяющего свернувшуюся кровь; протромбин — один из· факторов свертывания крови и т.д. Альфа–глобулины осущест–

вляют транспорт липидов, участвуя в образовании липопротеидных комплексов, в составе которых переносятся триглицериды, фосфолипиды, холестерин и сфингомиелины.

Бета-глобулины — самая богатая липидами фракция белка. Находясь в составе липопротеидов, эти белки содержат 3/4 всех липидов плазмы крови, в том числе фосфолипиды, холестерин и сфингомиелины. К этой белковой фракции относятся белок трансферрин, обеспечивающий транспорт железа, большая часть белков системы комплемента, многие факторы свертывания крови.

Гамма-глобулины называют также *иммуноглобулинами*, поскольку в эту фракцию входят антитела или иммуноглобулины (Ig) 5 классов: IgA, IgG, IgM, IgD, IgE.

В общем функции белков плазмы крови сводятся к обеспечению: 1) коллоидно-осмотического и водного гомеостаза, 2) агрегатного состояния крови и ее реологических свойств (вязкость, свертываемость, суспензионные свойства), 3) кислотно-щелочного гомеостаза, 4) иммунного гомеостаза, 5) транспортной функции крови и 6) питательной функции крови, как резерв аминокислот.

## 2.2. Интерстициальное пространство и микросреда клеток.

*Интерстициальное пространство* представляет собой сеть коллагеновых и эластических волокон, ячейки которой заполнены гелеобразным веществом, состоящим из белков, полисахаридов типа гликозаминогликанов-гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов А, В и С, минеральных солей и воды. *Коллаген* — это белковые волокна, образуемые фиброцитами соединительной ткани. Масса коллагеновых волокон очень велика и составляет порядка 6% массы тела, а общая поверхность волокон превышает миллион квадратных метров. Такая структура сети создает своеобразную коллагеновую "губку", способную накапливать воду и электролиты, особенно натрий. Связывание воды и электролитов коллагеном увеличивается при появлении в интерстициальном пространстве избытка Н-ионов, например, молочной кислоты. Полисахариды типа гликозаминогликанов синтезируются фибробластами, что обеспечивает постоянство отрицательных зарядов (анионов) в интерстиции. Активирует синтез гликозаминогликанов инсулин, подавляют — катехоламины, а тиреоидные гормоны способствуют катаболизму этих полисахаридов.

Белки и полисахаридные анионы образуют в интерстиции комплексы, называемые *муко-* и *гликопротеины*. Указанные компоненты формируют *коллоидную* или *гелеподобную фазу* интерстиция, которая способна связывать воду и набухать, благодаря высокой гидрофильности, или освобождаться от воды под влиянием местно действующих ферментов и биологически активных веществ (гиалуронидаза, гепарин, гистамин и др.), как бы передавая воду следующим ячейкам основного вещества. Таким образом, эта фаза межуточного вещества осуществляет избирательно замедленный транспорт микромолекул, поступивших в интерстициальное пространство.

Эта фаза способна также замедлять продвижение молекул с увеличением их массы, что ограничивает транспорт крупномолекулярных белков, поступивших в интерстиций из крови или клеток. Вторая фаза — ***водная***, в виде тонких "каналов" вдоль фибриллярных волокон, обеспечивает свободный транспорт микромолекул. В обеих фазах интерстициального пространства содержится много воды. В общем, у человека массой 70 кг в интерстициальном пространстве содержится в среднем 10,6 л жидкости. Электролитный состав тканевой жидкости приведен в табл.2.1.

Вода интерстициального пространства постоянно обменивается с плазмой крови кровеносных капилляров. В артериальной части капилляра гидростатическое давление крови превышает онкотическое давление белков плазмы, гидростатическое давление тканевой жидкости и вода фильтруется через гистогематический барьер в интерстициальное пространство. К венозному концу капилляра гидростатическое давление крови снижается, из-за выхода воды в ткань несколько повышается концентрация белков в плазме и онкотическое давление становится выше гидростатического, что обеспечивает обратное поступление воды из тканей в кровь (рис.2.4.).

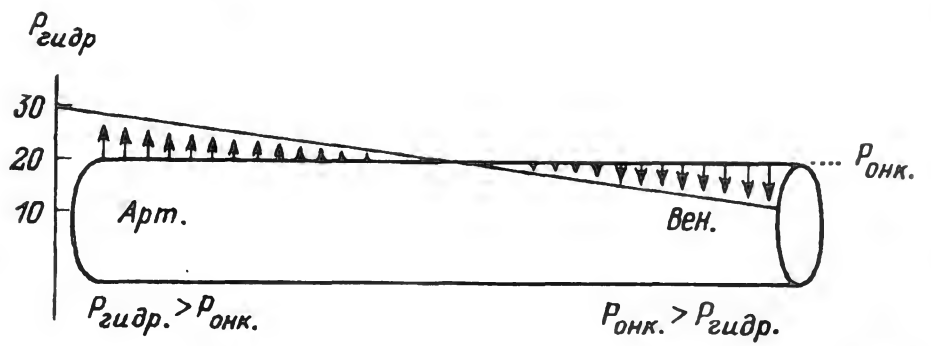



**Рис.2.4.** Роль гидростатического давления крови в транскапиллярном обмене воды.
Арт. и Вен. — артериальный и венозный участки капилляра. Стрелки показывают направление и интенсивность движения воды.

Меньшие концентрации белка в интерстициальном пространстве обуславливают и меньшие величины онкотического давления. Давление тканевой жидкости широко варьирует от −6 до +12 мм рт.ст. Величина этого давления, в основном, характеризует водную фазу интерстициального пространства и зависит от ряда причин — скорости фильтрации воды из кровеносных капилляров, количества воды, связываемой коллоидной фазой, скорости оттока воды в лимфатические капилляры. В свою очередь давление в интерстициальном пространстве определяет интенсивность фильтрации воды и лимфооттока.

Интерстициальное пространство содержит ряд клеток соединительной ткани — фибробласты и фиброциты, мастоциты или тучные клетки, макрофаги и лимфоциты. Эти клетки регулируют состояние интерстициального пространства, микросреды клеток, кровеносных и лимфатических капилляров, благодаря образованию биологически-активных веществ — ферментов, гепарина, биогенных аминов. Собственно процессы метаболизма интерстициального пространства протекают в микроячейке: фиброциты, фибробласты, мастоциты — основное вещество — коллагеновые волокна (коллоидная фаза) — вода и электролиты (водная фаза). Клетки интерстициального пространства осуществляют фагоцитоз, участвуют в механизмах иммунитета.

***Микросредой клеток*** называют часть внеклеточной внутренней среды или интерстициального пространства, непосредственно прилегающую к поверхности клеток. Это своего рода "атмосфера" клетки, имеющая очень малую толщину (порядка 20 нм), но играющая основную роль в обмене веществ через мембрану клетки. Состав и свойства микросреды клеток во многом одинаковы с интерстициальным пространством, поскольку обмен между ними происходит путем простой диффузии. Вместе с тем, если интерстициальное пространство в большей мере связано с транспортом веществ из крови, то микросреда клеток в большей мере связана с метаболическими процессами в клетках. Транспорт веществ во внутренней среде организма может осуществляться по следующим путям: кровь — интерстициальное пространство — лимфа — кровь; кровь — интерстициальное пространство — микросреда клеток — клетки; клетка — микросреда клетки — интерстициальное пространство — кровь (или лимфа — кровь).

Микросреда клеток, хотя и сообщается с общим интерстициальным пространством, являясь его частью, тем не менее ее состав должен отличаться, поскольку узкие межклеточные пространства имеют более высокую концентрацию молекул, что существенно затрудняет диффузию.

Обмен между микросредой клеток и общим интерстициальным пространством происходит, в основном, за счет "***конвективного***" транспорта (т.е. перемещения воды и молекул под влиянием градиентов сил гидростатического, онкотического и осмотического давлений, электростатических и электрокинетических потенциалов). Клеточная микросреда богата продуктами метаболизма клеток и протеолиза отмерших структур. Полисахариды в этой околоклеточной микросреде образуют гликокаликс, располагающийся на поверхности клеточной мембраны и существенно замедляющий процессы диффузии в клетку и из клетки. Гликокаликс участвует в трансмембранном обмене ионов, явлениях адгезии (прилипания) между клетками, процессах тканевой дифференцировки, функционирования базальных мембран, иммунологических реакциях.

В микросреде клеток могут накапливаться аминокислоты и жирные кислоты, формируя тем самым резервный фонд, необходимый для пластических и энергетических процессов в клетке. Микросреда служит пространством переноса медиаторов и гормонов, тем самым

активно участвуя в процессах регуляции клеточных функций и метаболизма. Изменение свойств микросреды клеток меняет концентрацию или время нахождения этих гуморальных регуляторов у рецепторов клеточной мембраны, что ведет к изменению выраженности и длительности регуляторного влияния, а следовательно, и эффективности регуляции, как таковой.

Мембрана клеток способна фиксировать не только ферменты микросреды, но и циркулирующие во внутренней среде антигены. Поэтому микросреда клеток является важнейшим участком развертывания процессов иммунитета.

## 2.3. Лимфа как внутренняя среда.

*Лимфа* образуется в тканях организма из интерстициальной (тканевой) жидкости. Продвигаясь по лимфатическим сосудам, она проходит через лимфатические узлы, где ее состав существенно меняется, в основном, за счет поступления в лимфу форменных элементов — лимфоцитов. Поэтому принято различать ***периферическую лимфу***, не прошедшую ни через один лимфоузел, ***промежуточную лимфу***, прошедшую через один–два лимфоузла на периферии, и ***центральную лимфу*** перед ее поступлением в кровь, например, в грудном лимфатическом протоке.

**Основные функции лимфы**. Лимфа выполняет или участвует в реализации следующих функций: 1) поддержание постоянства состава и объема интерстициальной жидкости и микросреды клеток; 2) возврат белка из тканевой среды в кровь; 3) участие в перераспределении жидкости в организме; 4) обеспечение гуморальной связи между тканями и органами, лимфоидной системой и кровью; 5) всасывание и транспорт продуктов гидролиза пищи, особенно, липидов из желудочно–кишечного тракта в кровь; 6) обеспечение механизмов иммунитета путем транспорта антигенов и антител, переноса из лимфоидных органов плазматических клеток, иммунных лимфоцитов и макрофагов.

Кроме того, лимфа участвует в регуляции обмена веществ, путем транспорта белков и ферментов, минеральных веществ, воды и метаболитов, а также в гуморальной интеграции организма и регуляции функций, поскольку лимфа транспортирует информационные макромолекулы, биологически активные вещества и гормоны.

**Количество, состав и свойства лимфы**. Объем циркулирующей лимфы с трудом поддается определению, тем не менее экспериментальные исследования показывают, что у человека в среднем циркулирует 1,5–2 л лимфы. Лимфа состоит из ***лимфоплазмы*** и ***форменных элементов***, причем в периферической лимфе клеток очень мало, в центральной лимфе — существенно больше. Однако, используя по аналогии с кровью отношение объема форменных элементов к общему объему, но называя его не гематокритом, а ***лимфокритом***, получим даже в центральной лимфе величину менее 1%. Следовательно, кле-

точных элементов и в центральной лимфе сравнительно мало. Удельный вес лимфы также ниже, чем у крови и колеблется от 1.010 до 1.023. Актуальная реакция — щелочная, pH находится в диапазоне 8,4–9,2. Осмотическое давление лимфы близко плазме крови, а онкотическое существенно ниже из-за меньшей концентрации в ней белков. Соответственно, меньше и вязкость лимфы.

Состав периферической лимфы в разных лимфатических сосудах существенно различается в зависимости от органов или тканей — источников. Так, лимфа, оттекающая от кишечника, богата жирами (до 40 г/л), от печени — содержит больше белков (до 60 г/л) и углеводов (до 1,3 г/л). Изменения состава лимфы определяются двумя основными причинами: изменениями состава плазмы крови и особенностями обмена веществ в тканях. Электролитный состав лимфы близок плазме крови, но ввиду меньшего содержания белковых анионов в лимфе больше концентрация хлора и бикарбоната, что и является одной из причин более щелочной реакции лимфы. Электролитный состав центральной и периферической лимфы также различен. В табл. 2.3. приведены границы колебания концентрации основных электролитов в центральной лимфе грудного протока.

**Таблица 2.3.** Электролитный состав центральной лимфы у человека (ммоль/л)

| Ионы | Концентрация |
|---|---|
| $Na^+$ | 114,3-137,5 |
| $K^+$ | 3,6-5,8 |
| $Ca^{++}$ | 2,0-3,1 |
| $Mg^{++}$ | 0,6-1,5 |
| $Cl^-$ | 92,0-140,7 |

Наиболее существенные различия лимфы и крови выявляются в белковом составе. Альбумино/глобулиновый коэффициент лимфы приближается к 3. Основные белковые фракции центральной лимфы приведены в табл. 2.4. Изменения белкового состава лимфы происходят под влиянием нейромедиаторов, катехоламинов, глюкокортикоидов. Например, кортизол резко увеличивает содержание в лимфе гамма-глобулинов, что имеет приспособительное значение.

Клеточный состав лимфы представлен, прежде всего, лимфоцитами, содержание которых широко варьирует в течение суток (от 1 до 22 $10^9$/л), и моноцитами. Гранулоцитов в лимфе мало, а эритроциты у здорового человека в лимфе отсутствуют. Если же проницаемость кровеносных капилляров повышается под влиянием повреждающих факторов, эритроциты начинают выходить в интерстициальную среду и оттуда поступают в лимфу, придавая ей кровянистый (геморрагический) вид. Таким образом, появление эритроцитов в лимфе — диагностический признак повышенной капиллярной проницаемости.

Процентное соотношение отдельных видов лейкоцитов в лимфе получило название *лейкоцитарной формулы лимфы*. Она выглядит следующим образом: лимфоцитов — 90%; моноцитов — 5%; сегментоядерных нейтрофилов — 1%; эозинофилов — 2%; других клеток — 2%.

**Таблица 2.4.** Белковые фракции центральной лимфоплазмы у человека

| Фракции | Содержание |
|---|---|
| Альбумины (г/л) | 15,0-40,0 |
| Глобулины (г/л) | 10,0-16,1 |
| $\alpha_1$-глобулины (%) | 2,9-9,1 |
| $\alpha_2$-глобулины (%) | 5,2-11,0 |
| $\beta$-глобулины (%) | 6,7-17,7 |
| $\gamma$-глобулины (%) | 10,0-23,8 |
| Фибриноген (г/л) | 1,5-4,6 |
| Протромбин (%) | 30,0-78,7 |
| Общий белок (г/л) | 25,0-56,1 |

Благодаря наличию в лимфе тромбоцитов (5–35 $10^9$/л), фибриногена и других белковых факторов, лимфа способна свертываться, образуя сгусток. Время свертывания лимфы больше, чем у крови, и в стеклянной пробирке лимфа свертывается через 10–15 мин.

При злокачественных опухолях движение лимфы способствует распространению процесса, поскольку злокачественные клетки тканей легко попадают в лимфу, разносятся ею в другие ткани и органы (прежде всего лимфоузлы), что является основным механизмом метастазирования опухолей.

**Механизм образования лимфы**. Как уже отмечалось, в результате фильтрации плазмы в кровеносных капиллярах жидкость выходит в интерстициальное пространство, где вода и электролиты частично связываются коллоидными и волокнистыми структурами, а частично образуют водную фазу. Так образуется тканевая жидкость, часть которой резорбируется обратно в кровь, а часть — поступает в лимфатические капилляры, образуя лимфу. Таким образом, лимфа является пространством внутренней среды организма, образуемым из интерстициальной жидкости. Образование и отток лимфы из межклеточных пространств подчинены силам гидростатического и онкотического давления и происходят ритмически.

Движение крови в микроучастках тканей происходит не по всем капиллярным сетям — часть из них "открыта", т.е. функционирует, другие находятся в "закрытом" состоянии (см. главу 7). В артериальной части функционирующих капилляров при этом происходит фильтрация жидкости из плазмы в интерстициальное пространство. Накопление жидкости в интерстиции, а главное, набухание структур межклеточного пространства повышает "распирающее" давление в нем и, соответственно, внешнее давление на кровеносные капилляры, они сдавливаются и временно выключаются из циркуляции. Начинают функционировать рядом расположенные капиллярные поля. Повышенное давление в интерстициальном пространстве про-

двигает жидкость в лимфатические капилляры, свободная водная фаза интерстиция уменьшается, коллоиды и коллаген отдают воду и "распирающее" давление падает, соответственно в этом участке ткани устраняется сдавливание капилляров и они "открываются" для кровотока. Число "открытых" и "закрытых" кровеносных капилляров в ткани зависит также от деятельности прекапиллярных сфинктеров, регулирующих поступление крови в капиллярную сеть. Таким образом, гидродинамические силы обеспечивают резорбтивную фазу лимфообразования.

*Регуляция* процесса лимфообразования направлена на увеличение или уменьшение фильтрации воды и других элементов плазмы крови (солей, белков и др.), осуществляется вегетативной нервной системой и гуморально-вазоактивными веществами, меняющими давление крови в артериолах, венулах и капиллярах, а также проницаемость стенок сосудов. Например, катехоламины (адреналин и норадреналин) повышают давление крови в венулах и капиллярах, тем самым увеличивают фильтрацию жидкости в интерстициальное пространство, что усиливает образование лимфы. Местная регуляция осуществляется метаболитами тканей и биологически активными веществами, выделяемыми клетками, в том числе, эндотелием кровеносных сосудов. Механизмы обмена жидкости между интерстициальным пространством и кровеносными капиллярами см. в главе 7.

Кроме гидродинамических сил лимфообразование обеспечивают и силы онкотического давления. Хотя выше уже отмечалась малая проницаемость стенки кровеносных капилляров для белков, тем не менее в сутки от 100 до 200 г белка поступает из крови в тканевую жидкость. Эти белки, а также другие белковые молекулы интерстициального пространства и микроокружения клеток, путем диффузии по градиенту концентрации быстро и легко проникают в щели и лимфатические капилляры, имеющих высокую проницаемость. Поступающие белковые молекулы увеличивают онкотическое давление в лимфе. В результате чего, она активно всасывает воду из интерстиция. Это способствует лимфооттоку, т.е. формированию фазы изгнания лимфы.

Все белки, поступающие из крови в интерстициальное пространство, возвращаются в кровь только через лимфатическую систему. Это явление носит название "*основной закон лимфологии*". Таким образом, по пути кровь–лимфа–кровь в сутки рециркулирует от 50 до 100 % белка.

Лимфоотоку способствуют и механизмы продвижения лимфы по лимфатическим сосудам — сократительная деятельность стенок лимфатических сосудов, наличие клапанного аппарата в них, продвижение крови в рядом расположенных венозных сосудах, работа скелетных мышц, отрицательное давление в грудной клетке (см. главу 7).

## 2.4. Гистогематические барьеры.

Понятие *гистогематические барьеры* предложено для обозначения барьерных структур между кровью и органами. В отличие от внеш-

них барьеров, отделяющих внутреннюю среду организма, его ткани и клеточные структуры от внешней среды, гистогематические барьеры являются внутренними, отделяющими кровь от тканевой жидкости. Под гистогематическими барьерами понимают комплекс физиологических механизмов, регулирующих обменные процессы между кровью и тканями, обеспечивающих тем самым постоянство состава и физико-химических свойств тканевой жидкости, а также задерживающих переход в нее чужеродных веществ из крови.

Гистогематические барьеры, благодаря не только избирательной, но и меняющейся проницаемости, регулируют поступление к клеткам из крови необходимых пластических и энергетических материалов и своевременный отток продуктов клеточного обмена. Таким образом, эти структурно-функциональные механизмы обеспечивают постоянство внутренней среды. Гистогематические барьеры в различных тканях и органах имеют существенные отличия, а некоторые из них, благодаря определенной специализации, приобретают особую жизненно важную роль. К числу подобных специализированных барьеров относят ***гематоэнцефалический*** (между кровью и мозговой тканью), ***гематоофтальмический*** (между кровью и внутриглазной жидкостью) барьеры, отличающиеся не только высокой избирательностью проницаемости, но и лишающие забарьерные ткани ***иммунологической толерантности*** (см. ниже). В результате повреждения этих барьеров макромолекулярные структуры забарьерных тканей воспринимаются иммунологической системой как "чужеродные" для организма, "незнакомые" иммунной системе, и формируется иммунный ответ против собственных тканевых структур мозга или глаза, называемый ***аутоиммунным***.

***Проницаемость*** гистогематических барьеров зависит от химического строения молекул переносимых веществ, от их физико-химических свойств. Так, для растворимых в липидах веществ гистогематические барьеры более проницаемы, поскольку такие молекулы легче проходят через липидные слои мембран клеток. По особенностям проницаемости для белков на уровне кровь-ткань все гистогематические барьеры делят на три группы: изолирующие, частично изолирующие и неизолирующие. К ***изолирующим*** барьерам относят: гематоэнцефалический, гематоликворный, гематонейрональный (на уровне периферической нервной системы), гематотестикулярный, барьер хрусталика глаза. К ***частично изолирующим*** относятся барьеры на уровне желчных капилляров печени, коры надпочечников, пигментного эпителия глаза между сосудистой и сетчатой оболочками, гематоофтальмический барьер на уровне цилиарных отростков глаза, барьеры щитовидной железы и концевых долек поджелудочной железы. ***Неизолирующие*** барьеры хотя и позволяют белку проникать из крови в интерстициальную жидкость, однако ограничивают его транспорт в микроокружение и цитоплазму паренхиматозных клеток. Такие барьеры существуют в миокарде, скелетных мышцах, мозговом слое надпочечников, околощитовидных железах.

Основные функции гистогематических барьеров — защитная и регуляторная. ***Защитная функция*** заключается в задержке барьерами

перехода вредных или излишних веществ эндогенной природы, а также чужеродных молекул из крови в интерстициальную среду и микроокружение клеток. При этом не только сама сосудистая стенка с ее избирательной проницаемостью, но и ячеисто-коллоидные структуры интерстиция препятствуют поступлению таких веществ в микросреду клеток. Если же произошло проникновение крупномолекулярных чужеродных веществ в интерстициальное пространство и они не подверглись здесь адсорбции, фагоцитозу и распаду, то они поступают в лимфу, а не в клеточное микроокружение. Лимфа в этом плане представляет собой как бы "вторую линию обороны", поскольку обеспечивает обезвреживание чужеродных веществ, реализуя механизмы иммунитета.

*Регуляторная функция* гистогематических барьеров подразумевает большое разнообразие процессов, конечной целью которых служит регуляция метаболизма и функций клеток. Гистогематические барьеры регулируют состав и свойства микросреды клеток, обеспечивая ее необходимым количеством определенных питательных веществ. Эти барьеры контролируют поступление к клеткам гуморальной информации о состоянии жизнедеятельности в других органах, а биологически активные вещества и гормоны, поступающие из крови через барьер к клеткам, меняют в них обмен и функции адекватно общим потребностям организма.

Основным структурным элементом гистогематических барьеров является стенка кровеносных капилляров. Морфологические и функциональные особенности клеток эндотелия, межклеточного основного вещества и базальной мембраны определяют проницаемость барьера. Содержащиеся в крови вещества могут проникать через барьер двумя путями (рис.2.5.): *трансцеллюлярно* (через клетки эндотелия) и парацеллюлярно (через межклеточное основное вещество). *Трансцеллюлярный транспорт* веществ определяется свойствами клеточной мембраны эндотелиоцитов и может быть *пассивным* (т.е. по концентрационному или электрохимическому градиенту без затрат энергии) и *активным* (против градиента с затратой энергии). Трансцеллюлярный перенос веществ может осуществляться и с помощью пиноцитоза, т.е. процесса активного поглощения клетками пузырьков жидкости или коллоидных растворов. Мембрана эндотелиальных клеток имеет поры и фенестры, также участвующие в трансцеллюлярном транспорте веществ. Эндотелиальные клетки по всему периметру покрыты тонким слоем вещества, содержащего в своем составе гликозаминогликаны и, соответственно, существенно влияющего на проницаемость. Перенос веществ через эндотелиальные клетки зависит от состояния метаболизма в эндотелиоцитах. Существенную роль при этом играют тромбоциты крови, поглощаемые клетками эндотелия для трофических целей.

*Парацеллюлярный транспорт* или перенос веществ через межклеточные щели, заполненные основным веществом, окутывающим волокнистые структуры фибриллярного белка, возможен для молекул разных размеров (от 2 до 30 мк), поскольку в капиллярах размеры межклеточных щелей неодинаковы. Состояние проницаемости меж-

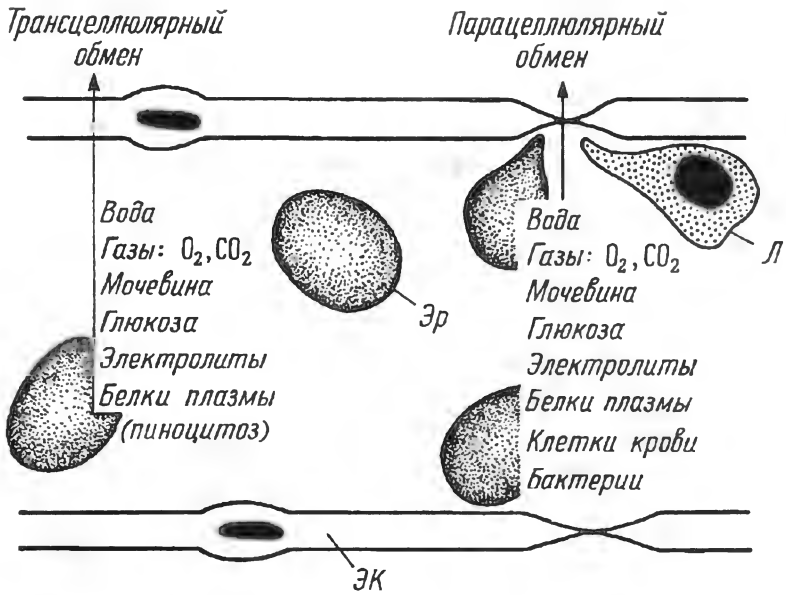



**Рис.2.5.** Транспорт веществ через стенку капилляра.
Эр — эритроциты, ЭК — эндотелиальные клетки, Л — лейкоциты.

клеточных пространств, также как и трансцеллюлярный транспорт, зависит от метаболизма эндотелиоцитов.

Базальная мембрана капилляров разных органов имеет неодинаковую толщину, а в некоторых тканях прерывиста. Эта структура барьера играет роль фильтра, пропускающего молекулы определенного размера. В состав базальной мембраны входят гликозаминогликаны, способные уменьшать степень полимеризации и адсорбировать ферменты, повышающие проницаемость барьера. Снаружи в базальной мембране располагаются отростчатые клетки — перициты. Точных сведений о функции этих клеток нет, предполагается, что они выполняют опорную роль и продуцируют основное вещество базальной мембраны.

Проницаемость гистогематических барьеров изменяется под влиянием вегетативной нервной системы (симпатические влияния уменьшают проницаемость) и гуморальными факторами. Помимо циркулирующих в крови гормонов, например, кортикостероидов, в изменениях проницаемости гистогематических барьеров основную роль играют тканевые биологически активные вещества и ферменты, образуемые как самими эндотелиальными клетками, так и клеточными элементами интерстициального пространства. Среди этих веществ необходимо назвать гиалуронидазу — фермент, вызывающий деполимеризацию гиалуроновой кислоты основного вещества межклеточных пространств и резко повышающий проницаемость барьеров, биогенные амины — серотонин (снижающий проницаемость) и гистамин (повышающий ее), гепарин — ингибирующий гиалуронидазу и уменьшающий проницаемость, цито-

киназы — активизирующие плазминоген и проницаемость барьера. Повышают проницаемость барьеров и метаболиты, вызывающие сдвиг pH, например, молочная кислота.

## 2.5. Внутренняя среда и механизмы защиты клеточного гомеостазиса.

В процессе жизнедеятельности организма во внутреннюю среду могут попадать из внешней среды молекулы и микроорганизмы, способные нарушать ее постоянство и повреждать клеточные структуры. Эти вещества и микроорганизмы получили название *чужеродных*, поскольку они не характерны для конкретного организма, не могли быть синтезированы в нем, т.е. несут признаки чужой генетической информации. Поступая в организм, они угрожают его генетической индивидуальности, т.е. фундаментальным признакам, отличающим один организм от другого.

Наряду с этими внешними чужеродными агентами в организме постоянно происходит образование внутренних чужеродных веществ и клеток, связанное с процессом мутации соматических клеток. Считается, что их 10 пролиферирующих клеток организма за сутки в процессе деления может накапливаться около 10 мутаций, а изменившиеся структурные гены ведут к синтезу белков с нетипичной для данного организма аминокислотной последовательностью. Понятно, что в организме должна существовать система распознавания и удаления клеток и веществ, ставших чужими в результате мутации. Существует весьма аргументированный взгляд о том, что низкая эффективность механизмов удаления мутировавших соматических клеток может быть одной из причин возникновения опухолей.

Таким образом, внутренняя среда должна обеспечивать реализацию механизмов защиты, во-первых, от микроорганизмов и экзогенных чужеродных веществ и, во-вторых, от чужеродных веществ и клеток эндогенного (мутационного) происхождения.

Эти механизмы защиты принято условно делить на специфические и неспецифические. *Неспецифическими* называют механизмы защиты, не имеющие приоритета (специфики) в противодействии чужеродному началу, эффективные против любых чужеродных веществ. К их числу относят барьеры между внешней и внутренней средой, клеточные и гуморальные факторы внутренней среды. *Специфические* механизмы защиты направлены против конкретных, определенных чужеродных агентов, обеспечивают приоритетное (специфическое) противодействие этому чужеродному началу. Специфические механизмы защиты осуществляются *иммунной системой* за счет *гуморального* и *клеточного иммунитета*. Разграничение механизмов защиты на специфические и неспецифические условно, так как реализация неспецифических защитных механизмов требует прежде всего распознавания чужеродного начала, а это одна из задач иммунологического надзора, осуществляемого иммунной системой, да и эффективность неспецифических факторов резко усиливается за счет иммунных механизмов.

**Неспецифические механизмы защиты клеточного гомеостазиса**. Первым из механизмов защиты внутренней среды от проникновения чужеродных агентов внешней среды являются *барьеры — кожа* и *эпителий слизистых оболочек*. Барьерная функция кожи и эпителиальных структур (ротовой полости и носоглотки, желудочно-кишечного тракта, легких, глаза, мочевыводящих путей) обеспечивается не только механическим путем, т.е. преградой для прохождения, удалением за счет мерцательных сокращений ресничек эпителия и движения слизи, но и благодаря химическим веществам, выделяемым клетками барьеров. Так, кожа обладает бактерицидными свойствами за счет веществ, содержащихся в секретах потовых и сальных желез, например, молочной и жирных кислот, образования перекиси водорода. Соляная кислота и ферменты желудочного сока разрушают микроорганизмы, и у здоровых людей желудочный сок практически стерилен. Барьерная функция поддерживается и лизоцимом, обладающим мощным бактериолизирующим действием. Лизоцим содержится в слюне, слезной жидкости, слизи дыхательных путей, а также в крови, материнском молоке, синовиальной, перитонеальной и плевральной жидкостях.

Вместе с тем, в секретах слизистых оболочек организма содержатся и факторы специфической защиты, имеющие иммунологическую природу, например, иммуноглобулины IgA, называемые также секреторными антителами.

*Гуморальные факторы* внутренней среды, обеспечивающие механизмы неспецифической защиты, в основном, представлены белковыми веществами плазмы крови. Это, прежде всего, две белковые системы — пропердиновая и комплемента — осуществляющие лизис чужеродных клеток. При этом система комплемента, хотя и может активироваться неиммунологическим путем, обычно вовлекается в иммунологические процессы и поэтому скорее должна относиться к специфическим механизмам защиты. Пропердиновая система реализует свой защитный эффект независимо от иммунных реакций.

Система комплемента включает группу из 11 белков плазмы крови, обозначаемых буквой С с порядковым номером (С1, С2, С3 и т.д.). В физиологических условиях эти белки находятся в плазме в неактивном состоянии, а их активация может происходить как при иммунологической реакции, так и, реже, под влиянием полисахаридов. Оба пути требуют обязательного участия в активации ионов магния и, в конечном счете, ведут к лизису клетки из-за образования многочисленных круглых отверстий через всю толщу мембраны. Через них в клетку свободно поступает Na и вода.

Пропердиновая система состоит из трех компонентов: белка Р или собственно пропердина; фактора В — бета-гликопротеида, богатого глицином, и протеазы D, являющейся проферментом. Пропердин активируется зимозаном дрожжей, эндотоксином бактерий и другими липополисахаридами, гормоном инсулином. Под влиянием пропердина активируется фактор D, под его воздействием — фактор В и далее система комплемента, оказывающая литическое действие

на клетки. В механизмах активации пропердиновой системы также необходимо участие ионов магния.

К числу гуморальных факторов неспецифической защиты относят также содержащиеся в плазме крови и тканевой жидкости лейкины, плакины и бета-лизины. Лейкины выделяются лейкоцитами, плакины — тромбоцитами крови, они оказывают отчетливое бактериолитическое действие. Еще большим литическим эффектом на стафилококки и анаэробные микроорганизмы обладают бета-лизины плазмы крови. Содержание и активность этих гуморальных факторов не меняются при иммунизации, что дает основание считать их неспецифическими факторами защиты. К числу последних следует также отнести и довольно большой спектр веществ тканевой жидкости, обладающих способностью подавлять ферментативную активность микроорганизмов и жизнедеятельность вирусов. Это ингибиторы гиалуронидазы, фосфолипаз, коллагеназы, плазмина и интерферон лейкоцитов.

*Клеточные механизмы* неспецифической защиты представлены воспалительной реакций тканей и фагоцитозом, т.е. процессом поглощения и разрушения чужеродных макромолекул специализированными клетками — фагоцитами. *Воспалительная реакция* тканей является эволюционно выработанным процессом защиты внутренней среды от проникновения чужеродных макромолекул, поскольку внедрившиеся в ткань чужеродные начала, например, микроорганизмы, фиксируются в месте внедрения, разрушаются и даже удаляются из ткани во внешнюю среду с жидкой средой очага воспаления — *экссудатом*. Клеточные элементы как тканевого происхождения, так и выходящие в очаг из крови (лейкоциты), образуют вокруг места внедрения своеобразный защитный вал, препятствующий распространению чужеродных частиц по внутренней среде. В очаге воспаления особенно эффективно протекает процесс фагоцитоза. *Фагоцитоз*, являясь механизмом неспецифической защиты (фагоцитироваться могут любые инородные частицы независимо от наличия иммунизации), в то же время способствует иммунологическим механизмам защиты. Это связано, во-первых, с тем, что поглощая макромолекулы и расщепляя их, фагоцит как бы раскрывает структурные части молекул, отличающиеся чужеродностью. Во-вторых, фагоцитоз в условиях иммунологической защиты протекает быстрее и эффективнее. Таким образом, явление фагоцитоза занимает промежуточное место между механизмами специфической и неспецифической защиты. Это еще раз подчеркивает условность деления механизмов защиты клеточного гомеостаза на специфические и неспецифические.

**Специфические механизмы защиты клеточного гомеостазиса**. Специфические механизмы защиты клеточного гомеостаза составляют основу иммунитета. *Иммунитетом* называют способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетической чужеродности. К ним относятся микроорганизмы и вирусы (*инфекционный иммунитет*), простейшие, грибы и черви (*парази-*

***тарный иммунитет***), а также клетки (в том числе раковые), ткани (в том числе пересаживаемые органы), белки и их соединения с липидами и полисахаридами (***неинфекционный иммунитет***). Иммунитет бывает ***естественный*** или ***врожденный*** и ***искусственный*** или ***приобретенный***. Естественный иммунитет означает, что в организме от рождения существуют механизмы защиты от чужеродного начала. Искусственный или приобретаемый иммунитет означает, что в процессе жизнедеятельности организм, распознавая чужеродность, приобретает механизмы противодействия и защиты, получившие название имунных. Способность к распознаванию чужеродности и формированию механизмов защиты от нее присуща каждому индивидууму от рождения, т.е. генетически обусловлена. Эта способность организма носит название ***иммунологической реактивности***.

**Иммунная система. Иммунокомпетентные органы и клетки**. ***Иммунной системой*** называют совокупность лимфоидных органоь, тканей и клеток, а также макрофагов, вместе с продуктами их жизнедеятельности обеспечивающих механизмы иммунитета. Лимфоидные органы и ткани представлены в организме вилочковой железой (тимусом), лимфоузлами, селезенкой, лимфатической тканью кишечника (аппендиксом и пейеровыми бляшками), носоглотки (миндалины), костного мозга. Поскольку эти органы и ткани способны обеспечивать иммунитет, их называют ***иммунокомпетентными***. Иммунокомпетентными клетками являются лимфоциты и макрофаги.

Иммунная система распознает чужеродные агенты, получившие название ***антигенов***. Буквально, антиген означает "порождающий против себя", т.е. это вещества, порождающие против себя реакцию иммунной системы, например, выработку антител. Антигены — это крупномолекулярные вещества, структура или пространственная конфигурация которых (например, аминокислотная последовательность ) не типичны для данного индивидуума, т.е. демонстрирует генетическую чужеродность. Антигенами чаще всего являются белки, но могут быть и полисахариды, липиды, полимеризованная нуклеиновая кислота. Обычно антигены локализуются на мембранах клеток, причем, антигенными свойствами обладает не вся молекула антигена, а только специфическая структура наружной части, которая называется детерминантной группой. Число детерминантных групп на поверхности клетки может быть очень большим, достигающим нескольких сотен и даже тысяч. Наиболее часто антигенами являются локализованные в мембранах гликопротеиды.

По своему происхождению антигены бывают ***инфекционными*** и ***неинфекционными***. Неинфекционные антигены делят на а л л о г е н н ы е , отличающие каждого индивидуума в пределах одного вида, т.е. одного человека от другого; к с е н о г е н н ы е , определяющие различия особей разных видов, например, человека и лошади; а у т о л о г и ч н ы е , т.е. собственные антигены индивидуума, обычно появляющиеся после мутаций. Различают также о р г а н о с п е ц и ф и ч е с к и е антигены, свойственные структурам определенных тканей и органов и отличающие их друг от друга. Т к а н е с п е ц и -

фические антигены присутствуют в тканях, имеющих специализированные гистогематические барьеры.

Участвующие в иммунитете лимфоциты делят на 2 типа: Т-лимфоциты и В-лимфоциты. *Т-лимфоциты* получили название от тимуса, их называют также *тимус-зависимыми*. Еще в период внутриутробного развития в зачаток тимуса, называемого иногда центральным органом иммунитета, проникают из крови предшественники Т-клеток. На протяжении всей жизни костный мозг поставляет в кровь и оттуда в тимус небольшое число предшественников Т-клеток. Находясь в тимусе, Т-клетки приобретают поверхностные рецепторы к различным антигенам, после чего выходят в кровь и заселяют периферические лимфоидные органы. Здесь эти еще незрелые клетки могут реагировать на антигены, к которым они уже имеют поверхностные рецепторы, пролиферацией с последующей дифференцировкой в эффекторные Т-лимфоциты.

Таким образом, в тимусе незрелые Т-клетки проходят своеобразный цикл "обучения" на способность отличать чужеродное начало, а в периферических лимфоидных тканях первыми опознают антигены. Т-лимфоциты не отличаются оседлостью, они непрерывно перемещаются между лимфой и кровью. Примерно 60-80 % циркулирующих в крови лимфоцитов составляют Т-клетки. Из всех Т-лимфоцитов около 10% без деления циркулирует в организме до 10 лет, они хранят информацию о всех антигенных воздействиях, и поэтому их называют *клетками иммунной памяти*. При поступлении в организм антигена он связывается с рецептором соответствующих Т-клеток, они активируются, образуют эффекторные клетки, уничтожающие антиген.

Среди эффекторных Т-клеток различают следующие классы: 1) *Т-хелперы* или клетки помощники, обеспечивающие стимуляцию дифференцировки В-лимфоцитов; 2) *Т-киллеры* — обеспечивающие цитотоксический эффект и разрушающие чужеродные клетки; 3) *Т-амплифайеры* — усиливающие и расширяющие пролиферацию Т-киллеров; 4) *Т-супрессоры* — подавляющие иммунный ответ на определенный антиген.

Иммунные реакции, реализуемые с помощью эффекторных Т-лимфоцитов получили название *клеточного иммунитета*, поскольку защита и уничтожение антигена осуществляется самими лимфоидными клетками. Одной из разновидностей клеточного иммунитета является трансплантационный, проявляющийся реакцией отторжения трансплантированного органа.

Вторым типом лимфоцитов являются *В-клетки*. Свое название они получили от фабрициевой сумки птиц (первая буква латинского bursa — сумка), где они были обнаружены. У человека нет фабрициевой сумки, аналогом этого органа считают либо лимфоидную ткань кишечника — аппендикс, пейеровы бляшки, либо костный мозг. В-лимфоциты тоже образуются в костном мозге из стволовых лимфоидных клеток-предшественников. После приобретения антигенной специфичности, что происходит также в костном мозге и связано с появлением на мембране рецепторов в виде иммуногло-

булинов М, эти еще незрелые клетки расселяются, главным образом, в лимфатические узлы, а также селезенку и пейеровы бляшки. Здесь при антигенной стимуляции В-лимфоциты пролифирируют и дифференцируются в В-лимфоциты памяти и *плазматические клетки*, секретирующие *антитела*. Связываясь с антигенами, антитела способствуют разрушению чужеродных клеток, нейтрализации продуктов их жизнедеятельности. Поскольку антитела или иммуноглобулины являются белками лимфы и крови, т.е. переносятся жидкой средой, говорят о том, что В-лимфоциты обеспечивают *гуморальный иммунитет*.

**Иммунный ответ и взаимодействие иммунокомпетентных клеток**. Когда антиген впервые попадает в организм, его распознавание и активация иммунной системы требуют определенного времени. В этот период, называемый *латентным*, после связывания антигена со специфическими рецепторами лимфоидных клеток происходит их пролиферация и дифференцировка с образованием клеток памяти и эффекторных Т- и В-лимфоцитов. Последние образуют плазматические клетки, секретирующие антитела. Примерно спустя трое суток в крови можно уже обнаружить первые антитела, выработавшиеся к этому антигену. Их количество или титр постепенно нарастает к 10-14 дню, а затем также постепенно падает и спустя 3-4 недели в крови выявляются очень низкие концентрации антител. Эта реакция системы иммунитета на первый контакт с антигеном получила название *первичного иммунного ответа*.

При повторном поступлении антигена спустя 3-4 недели и в течение довольно длительного времени (месяцы или даже годы) быстро, почти без латентного периода начинается синтез антител, концентрация которых достигает существенно больших значений и сохраняется в крови более длительный срок. Эту реакцию иммунной системы на повторное поступление того же антигена называют *вторичным иммунным ответом*. Вторичный ответ характеризуется и повышенным образованием Т-эффекторных клеток. Очевидно, что в основе вторичного ответа лежит иммунологическая память, обусловленная сохранением в организме антигенной информации специализированными Т- и В-лимфоцитами памяти.

Реализация реакции иммунной системы на антиген требует обязательного взаимодействия или *кооперации* разных иммунокомпетентных клеток (рис.2.6.). При внедрении антигена во внутренней среде организма происходит его поглощение или фагоцитирование *макрофагами*, которые "очищают" детерминантные группировки чужеродных макромолекул с помощью протеолитическх ферментов в кислой среде эндосомальных пузырьков. Образовавшиеся изолированные детерминанты путем экзоцитоза выводятся на поверхность мембраны и здесь связываются с мембранными белками макрофага, кодируемыми генами главного комплекса гистосовместимости. Эти гены постоянно обеспечивают образование белков, определяющих иммунологическую индивидуальность тканей организма. Мембранные белки или *антигены гистосовместимости* называют также *трансплантационными антигенами*,

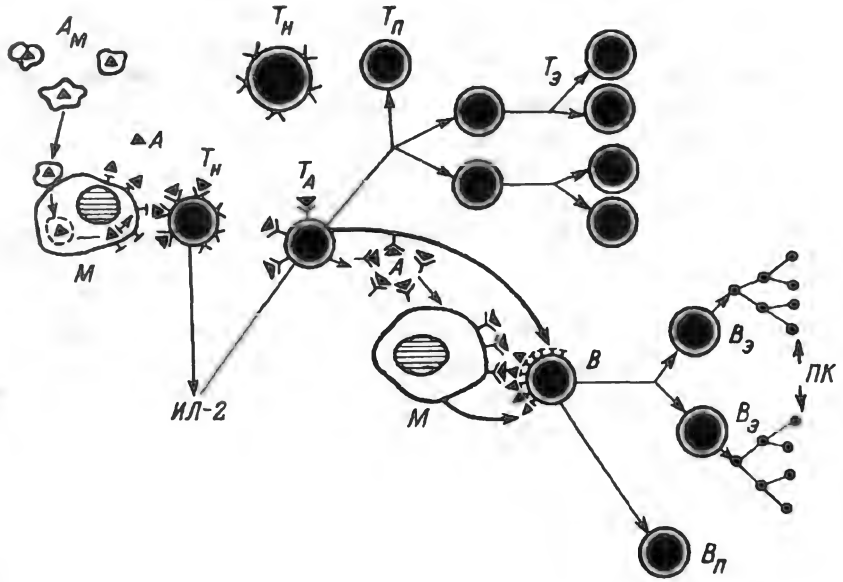



**Рис.2.6.** Схема кооперации клеток в иммунном ответе.
Ам —антигенная макроструктура; А — "очищенный" антиген;
Тн — незрелый Т-лимфоцит с рецепторами к антигену;
$Т_А$ — активированный Т-лимфоцит; Тп — Т-лимфоцит памяти;
Тэ — эффекторные Т-лимфоциты; М — макрофаги;
В — незрелый В-лимфоцит с рецепторами к антигену;
Вэ — эффекторные В-лимфоциты; Вп — В-лимфоцит памяти;
ПК — плазматические клетки; ИЛ-2 — интерлейкин-2.
Толстые полукруглые стрелки — гуморальные стимуляторы.

поскольку они всегда отличаются у разных индивидуумов и вызывают иммунную реакцию отторжения трансплантата при пересадке чужеродных тканей и органов. Эти мембранные белки всегда присутствуют на поверхности клеток, в том числе макрофагах, и именно с ними соединяется поглощенный и обработанный внутри макрофага детерминантный фрагмент молекулы антигена. Эти белки "демонстрируют" очищенную антигеннную детерминанту Т-лимфоцитам.

Т-лимфоциты, за счет содержащихся на их поверхности специфических рецепторов, обладают способностью определять чужеродность детерминантной группы антигена, снимать антиген с поверхности макрофага, связываясь с ним. Связывание антигена с рецептором Т-лимфоцита вызывает активацию Т-лимфоцита, образование в нем и секрецию особого белка, названного ***интерлейкин-2***. На мембранах Т-клеток образуются специальные рецепторы к интерлейкину, после связывания с которыми этот белок вызывает стимуляцию процессов деления и дифференцировки Т-клеток с образованием клонов или популяций клеток-эффекторов. Одни из них сами способны к уничтожению антигена (Т-киллеры), другие явля-

ются посредниками для вовлечения в иммунный ответ В-лимфоцитов (Т-хелперы).

Передача информации об антигене В-клеткам осуществляется Т-лимфоцитами-хелперами с обязательным повторным участием макрофагов. Макрофаги снимают с поверхности Т-лимфоцитов антигенрецепторные комплексы, концентрируют их на своей поверхности в виде "обоймы", ориентируя детерминантами наружу, и передают "обоймы" антигенных молекул В-лимфоциту. В-лимфоцит не способен реагировать на единичные молекулы антигена, для его активации необходима подготовленная Т-лимфоцитом и макрофагом "обойма" молекул антигена. Так осуществляется передача специфической информации об антигене от Т-лимфоцита к В-лимфоциту. Кроме этого специфического сигнала Т-клетки передают В-лимфоцитам и второй неспецифический сигнал в виде гуморального стимула. Получившие специфический и неспецифический стимулы В-лимфоциты пролиферируют с дифференцировкой в разные клоны эффекторных клеток, образуя при этом плазматические клетки, начинающие секрецию иммуноглобулинов.

Макрофаги участвуют в иммунном ответе и за счет других, присущих им, функциональных свойств. Являясь фагоцитами, они удаляют из внутренней среды организма избыточные количества антигена, которые могут блокировать включение лимфоцитов в иммунный ответ. Благодаря секреторной активности, макрофаги выделяют во внутреннюю среду отдельные компоненты системы комплемента (С2-С5), а также интерферон и лизоцим. Выделяемые макрофагами вещества входят в большую группу гуморальных ***медиаторов*** (химических посредников) иммунных реакций.

Иммунный ответ на собственные макромолекулы, обладающие детерминантными группами, например, детерминанты белков главного комплекса гистосовместимости, за исключением "забарьерных" тканей, в физиологических условиях отсутствует. Это явление получило название естественной ***иммунологической толерантности***. Его механизм связывают с тем, что в период "обучения" Т-лимфоцитов в тимусе избыточные количества таких детерминантных структур подавляют образование клонов Т-клеток с соответствующими рецепторами и они являются репрессированными. В иммунологической толерантности играют роль и Т-лимфоциты-супрессоры. Состояние иммунологической толерантности может быть получено искусственно: либо введением в организм антигенов в период формирования способности распознавать "свое" и "чужое", т.е. внутриутробно или в первые несколько дней после рождения; либо с помощью ***иммунодепрессантов***, т.е. веществ или ионизирующего облучения, подавляющих иммунную систему.

# Глава 3. Основы регуляции жизнедеятельности организма

## 3.1. Общие принципы регуляции живой системы

*Физиологической регуляцией* называется активное управление функциями организма и его поведением для обеспечения требуемого обмена веществ, гомеостазиса и оптимального уровня жизнедеятельности с целью приспособления к меняющимся условиям внешней среды.

Живой организм представляет собой, с одной стороны, сложнейшую многоэлементную *систему*, и совокупность иерархически связанных систем, с другой. Под системой вообще понимают комплекс взаимозависимых, но в то же время относительно самостоятельных элементов или процессов, объединяемых выполнением определенной функции. Так, организм в целом во всем многообразии его взаимосвязей с внешней средой и выполняемых функций как самостоятельное образование является живой системой. В то же время организм представляет собой сложную *иерархию* (т.е. взаимосвязь и взаимоподчиненность) систем, составляющих уровни его организации: молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевой, органный, системный и организменный. Например, ядро клетки, сама клетка или такой орган как печень могут быть названы живыми или биологическими системами.

*Функцией* биологических систем, в том числе и организма в целом, называют их деятельность, направленную на сохранение целостности и свойств системы. Эта деятельность (функция) имеет определенные количественные и качественные характеристики (*параметры*), меняющиеся для приспособления к условиям среды. Приспособительные изменения параметров функции ограничены определенными границами гомеостазиса, за пределами которых происходит нарушение свойств системы или даже ее распад и гибель.

Изменение параметров функций при поддержании их в границах гомеостазиса происходит на каждом уровне организации или в любой иерархической системе за счет саморегуляции, т.е. внутренних для системы механизмов управления жизнедеятельностью. Так, например, гладкая мышца кровеносных сосудов при растяжении повышает свой тонус, т.е. напряжение, противодействующее растяжению; растяжение сердца притекающей в него по венам кровью вызывает усиление его сокращения и изгнание большего объема крови в

артерии; уменьшение кровоснабжения ткани ведет к образованию в ней химических веществ, расширяющих артерии и восстанавливающих тем самым приток крови. Такие механизмы саморегуляции получили название ***местных***.

Для осуществления функций организма в целом необходима взаимосвязь и взаимозависимость функций составляющих его систем. Поэтому, наряду с внутренними механизмами саморегуляции систем в организме должны существовать и внешние для каждой из них механизмы регуляции, соподчиняющие и координирующие их деятельность. Например, для реализации функции перемещения в пространстве необходимо изменение деятельности не только скелетных мышц, но и кровообращения, дыхания, обмена веществ и т.п. Эти механизмы реализуются сформировавшейся в процессе эволюции специализированной системой регуляции.

Организм является ***самоорганизующейся системой***. Организм сам выбирает и поддерживает значения огромного числа параметров, меняет их в зависимости от потребностей, что позволяет ему обеспечивать наиболее оптимальный характер функционирования. Так например, при низких температурах внешней среды организм снижает температуру поверхности тела (чтобы уменьшить теплоотдачу), повышает скорость окислительных процессов во внутренних органах и мышечную активность (чтобы увеличить теплообразование). Человек утепляет жилище, меняет одежду (для увеличения теплоизолирующих свойств), причем делает это даже заранее, опережающе реагируя на изменения внешней среды.

Основой физиологической регуляции является передача и переработка ***информации***. Под термином "информация" следует понимать все, что несет в себе отражение фактов или событий, которые произошли, происходят или могут произойти. Информация содержит количественные характеристики определенных параметров, поэтому для организма особую важность имеет ее объем. Одним из способов количественного выражения информации, принятых в информатике как науке и используемых в организме, является двоичная система. Единицей количества информации в таком случае является бит, характеризующий информацию, получаемую при выборе одного из двух вероятных состояний, например, "да–нет", "все–ничего", "быть–не быть" и т.п. Материальным носителем информации является ***сигнал***, в форме которого и переносится информация. Это могут быть как физические, так и химические сигналы, например, электрические импульсы, форма молекулы, концентрация молекул и т.д. Наглядным примером двоичной системы выражения информации в организме является процесс возбуждения клетки под влиянием раздражителя; передача возбуждения по нервам в виде серии электрических потенциалов (импульсов) с различиями лишь в числе импульсов в серии (пачке) и продолжительностью межимпульсных (межпачечных) интервалов. Таков один из способов кодирования информации в нервной системе. Могут быть и другие способы кодирования, например, генетический код структуры ДНК, структурное кодирование чужеродности белковых молекул.

Переработка информации осуществляется управляющей системой или *системой регуляции*. Она состоит из отдельных элементов, связанных информационными каналами (рис.3.1). Среди элементов выделяются: *управляющее устройство* (центральная нервная система); *входные и выходные каналы связи* (нервы, жидкости внутренней среды с информационными молекулами веществ); *датчики, воспринимающие информацию на входе системы* (сенсорные рецепторы); *образования*, располагающиеся на исполнительных органах (клетках) и *воспринимающие информацию выходных каналов* (клеточные рецепторы). Часть управляющего устройства, служащая для хранения информации, называется запоминающим устройством или аппаратом памяти. Характер переработки поступающих сигналов зависит от той информации, которая записана в аппарате памяти системы регуляции.

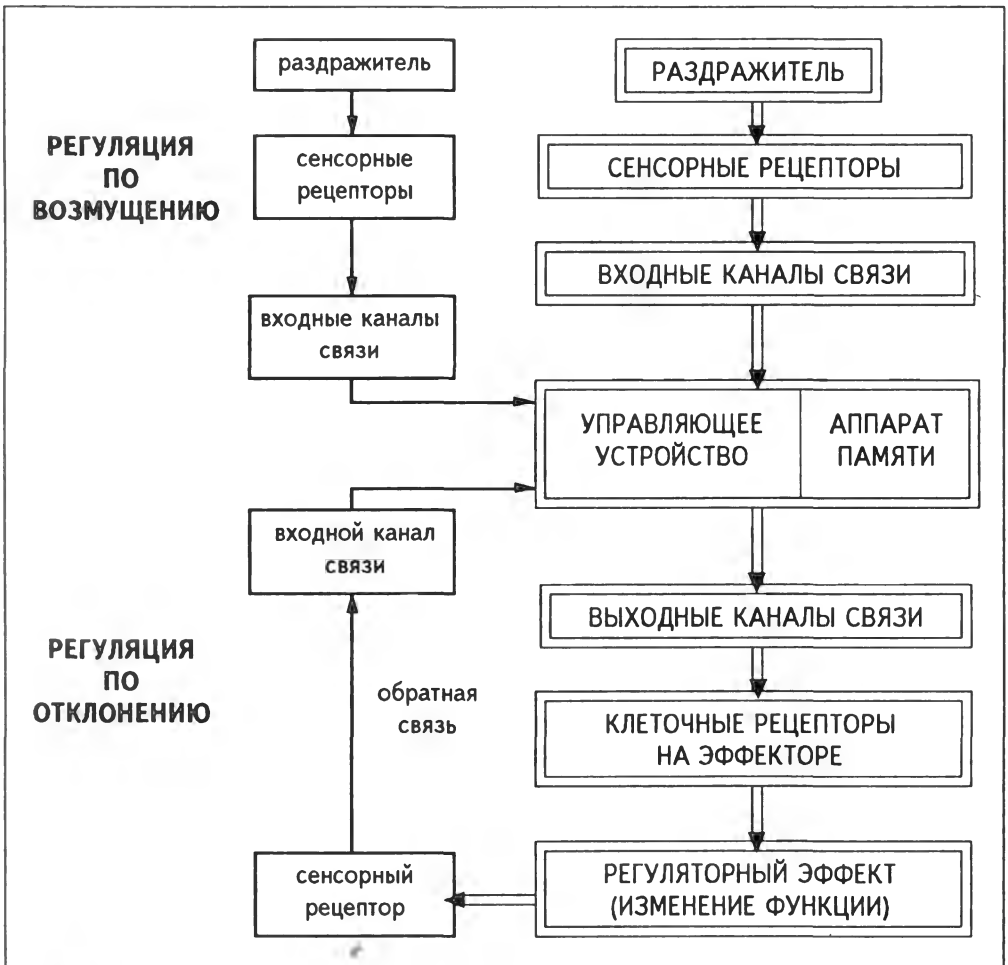



**Рис.3.1.** Блок-схема системы регуляции. Двойные рамки и стрелки — основные элементы, одинарные рамки и стрелки — звенья регуляции по возмущению и отклонению.

Вся система регуляции физиологических функций организма представляет собой иерархическую структуру трех уровней.

***Первый*** или ***низший*** уровень системы регуляции состоит из относительно автономных локальных систем, поддерживающих физиологические константы, задаваемые собственными метаболическими потребностями или более высокими уровнями регуляции. Так поддерживается, например, осмотическое давление крови, вентиляционно-перфузионные отношения в легких, тканевой кровоток. Для реализации механизмов этого уровня не обязательны сигналы из управляющего устройства центральной нервной системы, они обеспечиваются местными реакциями и носят поэтому название "местная саморегуляция".

***Второй*** уровень системы регуляции осуществляет приспособительные реакции в связи с изменениями внутренней среды. На этом уровне задается величина физиологических параметров, которые в дальнейшем могут поддерживаться системами первого уровня. Здесь подбирается оптимальный режим работы физиологических систем для адаптации организма к внешней среде. Например, выполнение физической работы или даже подготовка к ней требует увеличенного снабжения мышц кислородом, что обеспечивается усилением внешнего дыхания, поступлением в кровь депонированных эритроцитов и повышением артериального давления.

***Третий*** или ***высший*** уровень системы регуляции обеспечивает выработку критериев оценки состояния внутренней и внешней среды, настройку режимов работы первого и второго уровней, гарантирующих в итоге изменение вегетативных функций и поведения организма с целью оптимизации его жизнедеятельности.

На всех трех уровнях структурной организации системы регуляции возможны два типа регуляции: по возмущению и по отклонению. ***Регуляция по возмущению*** (саморегуляция по входу) системы (рис.3.1) возможна только для открытых систем, имеющих связи с внешней средой. Этот тип регуляции включается в тех случаях, когда на живую систему оказывает воздействие внешний для нее фактор, меняющий условия ее существования.

Например, регуляция дыхания обычно обеспечивает оптимальную для метаболизма клеток взаимосвязь процессов газообмена в легких, транспорта газов кровью и газообмена крови с клетками в тканях. Физическая же нагрузка, не являющаяся частью структуры приведенной системы (внешняя для нее), представляет собой возмущающее воздействие и, поскольку физическая нагрузка ставит новые условия в виде повышенной потребности мышц в кислороде, реализуется регуляция по возмущению, меняющая интенсивность составляющих дыхание процессов.

В том же примере регуляция дыхания по возмущению возникает при изменении состава атмосферного воздуха или его давления. Она отличается опережающим характером реагирования, т.е. эффект возмущающего воздействия прогнозируется и организм заранее к нему готовится. Так, активация системы дыхания при физической нагрузке происходит до того, как усиленно работающие

мышечные клетки начинают испытывать недостаток кислородного обеспечения и для того, чтобы не допустить их кислородного голодания.

*Регуляция по отклонению* (саморегуляция по выходу системы) обеспечивается сравнением имеющихся параметров реакции физиологических систем с требующимися в конкретных условиях, определением степени рассогласования между ними и включением исполнительных устройств для устранения этого рассогласования. Частным примером регуляции по отклонению является поддержание физиологических констант внутренней среды. Стоит только отклониться от заданного уровня и повыситься в крови напряжению углекислого газа из-за недостаточного его удаления через легкие или повышенного образования в тканях, как начнут реализовываться регуляторные механизмы. Речь идет о комплексе реакций первого, второго и третьего уровней, необходимых для устранения этого сдвига: образование углекислоты и бикарбоната натрия, связывание водородных ионов буферными системами, повышение выведения протонов через почки, активация дыхания для выведения углекислого газа во внешнюю среду.

Регуляция по отклонению требует наличия канала связи между выходом системы регуляции и ее центральным аппаратом управления (рис.3.1) и даже между выходом и входом системы регуляции. Этот канал получил название *обратной связи*. По сути, обратная связь есть процесс влияния результата действия на причину и механизм этого действия. Именно обратная связь позволяет регуляции по отклонению работать в двух режимах: *компенсационном* и *слежения*. Компенсационный режим обеспечивает быструю корректировку рассогласования реального и оптимального состояния физиологических систем при внезапных влияниях среды, т.е. оптимизирует реакции организма. При режиме слежения регуляция осуществляется по заранее заданным программам, а обратная связь контролирует соответствие параметров деятельности физиологической системы заданной программе. Если возникает отклонение — реализуется компенсационный режим.

Эффект обратной связи всегда запаздывает, т.к. она включает компенсационный режим уже после того как произошло рассогласование. Поэтому в центральном аппарате управления системы регуляции обычно заложен еще один механизм контроля, позволяющий получать информацию не об уже полученных параметрах деятельности, а осуществляющий сравнение сигналов, посылаемых к исполнительным устройствам, с сигналами, требуемыми для заданной программы. Этот механизм контроля свойственен третьему уровню системы регуляции и осуществляется центральной нервной системой.

По конечному эффекту регуляции обратная связь может быть положительной и отрицательной.

*Положительная обратная связь* означает, что выходной сигнал системы регуляции усиливает входной, активация какой-либо функции вызывает усиление механизмов регуляции еще больше ее ак-

тивирующих. Такая обратная связь усиливает процессы жизнедеятельности. Например, прием пищи и поступление ее в желудок усиливают отделение желудочного сока, необходимого для гидролиза веществ. Появляющиеся в желудке и частично всасывающиеся в кровь продукты гидролиза в свою очередь стимулируют сокоотделение, что ускоряет и усиливает дальнейшее переваривание пищи. Однако положительная обратная связь часто приводит систему в неустойчивое состояние, способствует формированию "порочных кругов", лежащих в основе многих патологических процессов в организме.

***Отрицательная обратная связь*** означает, что выходной сигнал уменьшает входной, активация какой-либо функции подавляет механизмы регуляции, усиливающие эту функцию. Отрицательные обратные связи способствуют сохранению устойчивого, стационарного состояния системы. Благодаря им, возникающее отклонение регулируемого параметра уменьшается и система возвращается к первоначальному состоянию. Например, под влиянием паратирина (гормона околощитовидных желез) в крови возрастает содержание ионизированного кальция. Повышенный уровень катиона тормозит секрецию паратирина, усиливает поступление в кровь кальцитонина (гормона щитовидной железы), под влиянием которого уровень кальция снижается и его содержание в крови нормализуется.

Отрицательные обратные связи способствуют сохранению стабильности физиологических параметров внутренней среды при возмущающих воздействиях внешней среды, т.е. поддерживают гомеостазис. Они работают и в обратном направлении, т.е. при уменьшении параметров включают системы регуляции повышающие их и тем самым обеспечивающие восстановление гомеостазиса.

Описанные особенности регуляции жизнедеятельности способствуют надежности живых систем.

***Надежностью биологической системы*** называют ее способность сохранять целостность и выполнять свойственные ей функции в течение определенного времени, составляющего, как правило, продолжительность жизни. Свойство надежности обеспечивается рядом принципов:

1) п р и н ц и п  и з б ы т о ч н о с т и — обусловлен наличием большего, чем требуется для реализации функции числа элементов, например, множества нервных клеток и связей между ними (структурная избыточность), множества каналов передачи информации, излишнего ее объема (информационная избыточность) и т.п.;

2) п р и н ц и п  р е з е р в и р о в а н и я  ф у н к ц и и — обеспечивается наличием в системе элементов, способных переходить из состояния покоя к деятельности. Это происходит, например, при необходимости повысить интенсивность функционирования, для чего вовлекаются резервные элементы. Так, при спокойном дыхании функционируют (вентилируются) не все альвеолы легких, а при усилении дыхания включаются резервные; в работающей мышце открываются нефункционирующие в покое капилляры. Приведенный вариант реализации принципа резервирования ведет к увеличению

числа функционирующих в системе элементов. Особое значение приобретает наличие резервных элементов при повреждении или отказе части действующих структур. При этом вовлечение резервных элементов обеспечивает сохранение функции;

3) принцип периодичности функционирования обеспечивает переменную структуру системы и в состоянии физиологического покоя. Так, в легких постоянно происходит смена вентилируемых альвеол, в почках — функционирующих нефронов, в мозге — возбуждающихся нервных клеток центра и т.д. Периодичность функционирования "дежурных" и "покоящихся" структур обеспечивает защитную роль состояния покоя для всех элементов постоянно действующей системы;

4) принцип взаимозаменяемости и замещения функций — обеспечивает возможность перестройки функциональных свойств элементов системы, что способствует сохранению функции в условиях отказа или повреждения других элементов. Для центральной нервной системы это проявляется в пластичности мозга, т.е. изменении эффективности и направленности связей между нейронами, способствующей обучению или восстановлению функции после повреждения. Примером замещения функций может являться изменение дыхания, деятельности почек при сдвигах pH крови и недостаточной эффективности буферных систем;

5) принцип дублирования, связан, например, с наличием в организме парных органов (легкие, почки). В системах регулирования этот принцип проявляется не только наличием одинаковых структурных элементов — параллельным расположением в нерве большого числа одинаковых нервных волокон, существованием многочисленных клеток или многоклеточных структур с одинаковой функцией (нейроны в мозге, нефроны в почке, тканевые капилляры). Он также обеспечивает одинаковый эффект разными путями регуляции (симпатический и парасимпатический пути регуляции функций сердца, множество сахаррегулирующих гормонов и т.п.). Многоконтурность в системах регуляции физиологических параметров — один из основных способов реализации дублирования;

6) принцип смещения в ряду сопряженных функций обеспечивает достижение приспособительного результата при нарушении одной из функций за счет активации другой. Например, при нарушении внешнего дыхания и поступления кислорода в кровь активируется образование эритроцитов, изменяются функции кровообращения, вследствие чего доставка кислорода к тканям не страдает;

7) принцип усиления, существующий в системах регуляции, обеспечивает их энергетическую экономичность и в конечном счете также способствует надежности. Для получения мощного регуляторного эффекта совсем не обязательно посылать столь же большое количество сигналов по информационным каналам. Так, весьма небольшое количество молекул гормона может вызвать существенное изменение функции. Изменение лишь одной аминокислоты в детерминантной группе белка может придать ей чужеродность, а для

иммунного ответа необходимо очень малое количество чужеродных молекул.

Надежность биологических систем обеспечивается и способностью к увеличению массы элементов, испытывающих постоянные рабочие нагрузки (гипертрофия), и регенеративными процессами, восстанавливающими структуру при гибели клеток. Для организма в целом важнейшим способом повышения надежности является ***приспособительное поведение.***

Необходимым свойством живой системы, влияющим на эффективность механизмов регуляции, является реактивность. ***Реактивность*** — это способность живой системы в большей или меньшей мере, так или иначе отвечать (реагировать) изменениями обмена веществ и функции на раздражители внешней или внутренней среды. Являясь одним из основных свойств, присущих всем уровням организации живой системы, реактивность зависит от функционального состояния реагирующего субстрата. Поэтому характер ответной реакции любой живой системы определяется не только качественными и количественными характеристиками раздражителя, но и реактивностью самой системы. Соответственно, эффекты регуляторных сигналов (нервных импульсов, молекул химических веществ) зависят не только от характеристик этих сигналов, но и от реактивности регулируемого объекта, т.е. эффектора.

Одно из проявлений свойства реактивности получило название правила исходного состояния, согласно которому величина и направленность эффекта регуляторного сигнала зависит от особенностей метаболизма и функции, имевшихся в регулируемой системе перед действием этого сигнала. Сущность этого правила проявляется в следующем. Если функция клетки, ткани, органа или физиологической системы, либо метаболические пути находятся в активированном состоянии, то на стимулирующий регуляторный сигнал отмечается или слабый эффект, или отсутствие эффекта, или даже противоположный эффект, а регулятор подавляющего действия, напротив, вызывает максимально возможный эффект. Если же в исходном состоянии функция или метаболизм снижены, то стимулирующий регулятор вызывает максимальный эффект, а действие подавляющего регулятора ослаблено или даже приводит к стимуляции эффектора.

Механизмы регуляции жизнедеятельности организма принято делить на ***нервные*** и ***гуморальные.*** Первые используют для передачи и переработки информации структуры нервной системы (нейроны, нервные волокна) и импульсы электрических потенциалов, вторые — внутреннюю среду и молекулы химических веществ.

***Нервная регуляция*** обеспечивает быструю и направленную передачу сигналов, которые в виде нервных импульсов по соответствующим нервным проводникам поступают к определенному адресату —объекту регуляции. Быстрая передача сигналов (до 80–120 м/с) без затухания и потери энергии обусловлена свойствами проводящих возбуждение структур, преимущественно состоянием их мембран. Нервной регуляции подлежат как соматические (деятельность ске-

летной мускулатуры), так и вегетативные (деятельность внутренних органов) функции. Это универсальное значение нервной регуляции жизнедеятельности и физиологических функций было положено в основу концепции ***нервизма***, рассматривающей целостность организма как результат деятельности нервной системы. Однако абсолютизация этой концепции до теории физиологии не оставляет места для многообразия уровней и связей в системе регуляции жизнедеятельности механизмов интеграции функций. Элементарный и основной принцип нервной регуляции — ***рефлекс***.

***Гуморальная регуляция*** представляет собой способ передачи регулирующей информации к эффекторам через жидкую внутреннюю среду организма с помощью молекул химических веществ, выделяемых клетками или специализированными тканями и органами. Этот вид регуляции жизнедеятельности может обеспечивать как относительно автономный местный обмен информацией об особенностях метаболизма и функции клеток и тканей, так и системный эфферентный канал информационной связи, находящийся в большей или меньшей зависимости от нервных процессов восприятия и переработки информации о состоянии внешней и внутренней среды. Соответственно, гуморальную регуляцию подразделяют на ***местную***, малоспециализированную саморегуляцию, и высокоспециализированную ***систему гормональной регуляции,*** обеспечивающую генерализованные эффекты с помощью ***гормонов***. Местная гуморальная регуляция (тканевая саморегуляция) практически не управляется нервной системой, тогда как система гормональной регуляции составляет часть единой нейро-гуморальной системы.

Деление механизмов регуляции жизнедеятельности организма на нервные и гуморальные весьма условно и может использоваться только для аналитических целей как способ изучения. На самом деле, нервные и гуморальные механизмы регуляции неразделимы.

Во-первых, информация о состоянии внешней и внутренней среды воспринимается почти всегда элементами нервной системы (***рецепторы***), обрабатывается в нервной системе, где может трансформироваться в сигналы исполнительных устройств либо нервной, либо гуморальной природы. Следовательно, для второго и третьего уровней системы регуляции физиологических функций управляющим устройством является, как правило, нервная система.

Во-вторых, сигналы, поступающие по управляющим каналам нервной системы передаются в местах окончания нервных проводников в виде химических молекул-посредников, поступающих в микроокружение клеток, т.е. гуморальным путем. А специализированные для гуморальной регуляции железы внутренней секреции управляются нервной системой.

Таким образом, следует говорить о единой ***нейро-гуморальной системе*** регуляции физиологических функций. Однако, руководствуясь дидактикой, механизмы нервной (рефлекторной) и гуморальной регуляции будут рассмотрены раздельно.

## 3.2. Рефлекторная регуляция соматических функций

*Рефлекс* — стереотипная реакция организма в ответ на раздражение, реализуемая с помощью нервной системы. Структурной основой рефлекса является *рефлекторная дуга,* представляющая собой совокупность морфологически взаимосвязанных образований, обеспечивающих восприятие, передачу и переработку сигналов, необходимых для реализации рефлекса.

Рефлекторная дуга по своему строению и назначению элементов представляет собой вышеописанный контур регуляции. Она включает следующие элементы или звенья (рис.3.2): 1) сенсорные рецепторы (датчики), воспринимающие стимулы внешней или внутренней среды, 2) афферентные или чувствительные нервные проводники (каналы сигналов входа), 3) нейроны — афферентные, промежуточные или вставочные и эфферентные, т.е. получающие и выдающие информацию нервные клетки, в совокупности называемые нервным центром (аппарат управления), 4) эфферентные или двигательные нервные проводники (каналы выхода), 5) эффекторы или исполнительные органы (объекты управления).

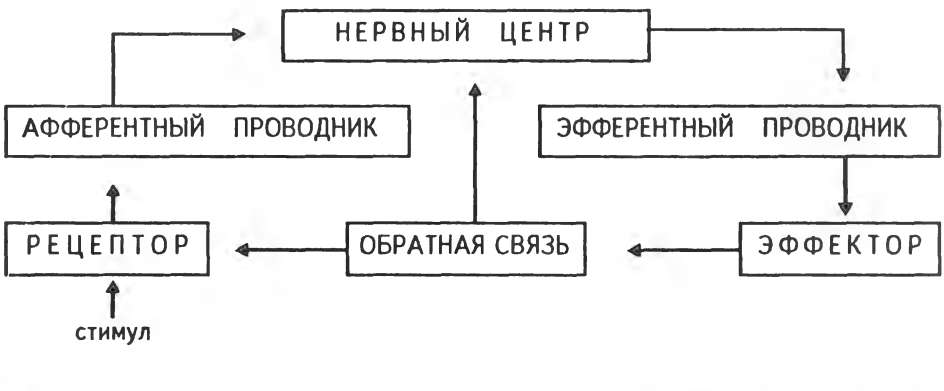



**Рис.3.2.** Структура рефлекторной дуги и рефлекторного кольца.

Принимая во внимание значение для оптимальности регуляции информации о реакциях эффектора, обязательным звеном рефлекторного акта является обратная связь. Если включить это звено в структурную основу рефлекса, то правильнее ее следует называть не рефлекторной дугой, а *рефлекторным кольцом*.

**Сенсорные рецепторы.** *Рецепторами* называют специализированные образования, предназначенные для восприятия клетками или нервной системой различных по своей природе стимулов или раздражителей. Различают два типа рецепторов — *сенсорные*, т.е. обеспечивающие восприятие нервной системой различных раздражителей внешней или внутренней среды, и *клеточные химические ре-*

*цепторы* — обеспечивающие восприятие информации, переносимой молекулами химических веществ — медиаторов, гормонов, антигенов и т.п.

Сенсорные рецепторы в зависимости от их организации принято делить на первично чувствующие и вторично чувствующие. ***Первично чувствующие рецепторы*** представляют собой нервные окончания афферентных проводников чувствительных нейронов. Они располагаются в коже и слизистых оболочках, мышцах, сухожилиях и надкостнице, а также барьерных структурах внутренней среды — стенках кровеносных и лимфатических сосудов, интерстициальном пространстве. Первично чувствующие рецепторы имеются и в оболочках головного и спинного мозга, ликворной системе. По характеру воспринимаемых раздражителей ***первично чувствующие рецепторы*** делят на механорецепторы (восприятие растяжения или сдавления, линейного или радиального сдвига ткани), хеморецепторы (восприятие химических раздражителей), терморецепторы (восприятие температуры). В особую группу выделяют ноцицепторы, т.е. рецепторы, воспринимающие боль, хотя их существование признается не всеми.

***Вторично чувствующие рецепторы*** — это не окончания чувствительных нервов, а специализированные на восприятии определенных раздражителей клетки, как правило входящие в состав органов чувств — зрения, слуха, вкуса, равновесия. После восприятия раздражителя эти рецепторные клетки передают информацию на окончания афферентных проводников чувствительных нейронов. Таким образом, афферентные нейроны нервной системы получают информацию уже переработанную в рецепторных клетках (что и определило название этих рецепторов).

Все виды рецепторов в зависимости от источника воспринимаемой информации делят на ***экстероцепторы*** (воспринимают информацию из внешней среды) и ***интероцепторы*** (предназначенные для раздражителей внутренней среды). Среди интероцепторов различают проприоцепторы, т.е. собственные рецепторы опорно-двигательного аппарата, ангиорецепторы — расположенные в стенках сосудов, и тканевые рецепторы, локализованные в интерстциальном пространстве и клеточной микросреде.

Общим функциональным свойством всех видов сенсорных рецепторов является способность преобразовывать один вид энергии в другой: механическую, тепловую, света, звука и т.п. энергию раздражителей в электрическую энергию биопотенциала. В зависимости от силы раздражителя рецепторы меняют проницаемость своей мембраны и величину мембранного потенциала покоя, отвечая большей или меньшей степенью деполяризации типа локального ответа. Поскольку локальный ответ подчиняется закону силы, постольку при увеличении силы раздражения возрастает и величина потенциала локального ответа мембраны рецептора. При достижении локальным ответом критического уровня деполяризации мембраны нервного волокна (для первично чувствующих рецепторов) или мембраны сенсорной клетки (для вторично чувствующих рецепторов) генерируется потенциал действия, распространяющийся по мембране. Так

как локальные ответы на раздражитель способствуют генерированию потенциала действия, они носят название ***генераторного потенциала рецептора.***

Генераторные потенциалы рецептора не подчиняются закону "все или ничего", а генерируемые под их влиянием потенциалы действия мембраны нервного проводника или сенсорной клетки этому закону подчиняются. Особенностью первично чувствующих рецепторов являются выраженные следовые потенциалы, из-за чего значительная следовая деполяризация вновь обеспечивает генерирование потенциала действия. Таким образом, в ответ на раздражитель рецептор обеспечивает запуск серии потенциалов действия или импульсов, распространяющихся по нервному проводнику. Во вторично чувствующих рецепторах потенциал мембраны рецепторной клетки не вызывает генерирования распространяющегося потенциала действия, а ведет к выделению сенсорной клеткой специального ***химического посредника*** (медиатора) — передатчика информации, молекулы которого воспринимаются окончаниями афферентных нервов. Этот способ передачи возбуждения носит название ***синаптического***, о чем будет идти речь ниже.

Поскольку рецепторы специализированы для восприятия определенного вида раздражителей, их чувствительность для таких раздражителей оказывается наибольшей. Величина абсолютного порога, т.е. минимальной силы раздражителя, способной вызвать возбуждение рецептора, соответственно, наименьшая. В связи с этим, раздражители, для которых рецептор обладает минимальной величиной порога, носят название ***адекватных.*** В то же время, некоторые рецепторы могут реагировать и на несоответствующие их специализации раздражители (например, рецепторы органа зрения на механическое раздражение), порог для таких раздражителей, называемых ***неадекватными***, оказывается очень высоким и требуется значительная сила раздражителя для возбуждения рецептора ("искры из глаз" при ударе).

Обычно рецепторы располагаются не по одиночке, а образуют скопления различной плотности. Эти скопления рецепторов называют ***рецептивными полями рефлекса*** или ***рефлексогенными зонами.***

**Афферентные и эфферентные нервные проводники.** Основной функцией нервов является проведение сигналов к нервному центру от рецепторов (***афферентные проводники***) или от нервного центра к эффектору (***эфферентные проводники***). Собственно проводниками являются нервные волокна, входящие в состав периферических нервов или белого вещества головного и спинного мозга. Нервные волокна различаются толщиной (диаметром), наличием или отсутствием миелиновой оболочки, скоростью проведения возбуждения, длительностью потенциала действия, продолжительностью следовых потенциалов.

В соответствии с принятой классификацией нервные волокна делят на три класса: А, В и С (табл.3.1). Волокна А и В классов являются миелинизированными, а С — немиелинизированными. К классу А относятся толстые миелиновые волокна толщиной от 3 до 22 мкм

и обеспечивающие наибольшие скорости проведения возбуждения (от 12 до 120 м/с). В этот класс входят 4 группы волокон: альфа, бета, гамма и дельта, являющиеся как афферентными, так и эфферентными проводниками и отличающиеся толщиной и скоростью проведения возбуждения.

**Таблица 3.1.** Основные физиологические характеристики нервных волокон различного диаметра

| Тип волокон | Диаметр волокон (мкм) | Скорость проведения (м/с) | Длительность пика (мс) | Основная функция |
|---|---|---|---|---|
| $A_\alpha$ | 13-22 | 70-120 | 0,4-0,5 | Эфферентные волокна скелетных мышц, афферентные волокна рецепторов — мышечных веретен |
| $A_\beta$ | 8-13 | 40-70 | 0,4-0,6 | Афферентные волокна от рецепторов давления и прикосновения |
| $A_\gamma$ | 4-8 | 15-40 | 0,5-0,7 | Эфферентные волокна рецепторов — мышечных веретен, часть афферентов от рецепторов давления и прикосновения |
| $A_\delta$ | 1-4 | 5-15 | 0,6-1,0 | Афферентные волокна от кожных рецепторов температуры и боли, частично давления |
| B | 1-3 | 3-14 | 1-2 | Преганглионарные эфферентные волокна вегетативной нервной системы |
| C | 0,5-1,5 | 0,5-2 | 1,8-2,5 | Постганглионарные эфферентные волокна вегетативной нервной системы, афференты кожных рецепторов боли и тепла |

Нервные миелинизированные волокна класса В являются преимущественно прегангионарными аксонами нейронов вегетативной нервной системы, имеют толщину 1–3 мкм и скорость проведения 3–14 м/с. Волокна класса С — безмиелиновые волокна, представляющие собой как постганглионарные эфференты вегетативной нервной системы, так и афференты рецепторов боли и тепла. Эти волокна отличаются наименьшей толщиной (<1,5 мкм) и скоростью проведения возбуждения (0,5–2 м/с).

Механизм проведения и возбуждения в нервных волокнах объясняется возникновением локальных токов, появляющихся между возбужденным и невозбужденным участками мембраны нервного волокна (рис.3.3). При этом, в безмиелиновых волокнах возбуждение распространяется непрерывно, а в миелинизированных волокнах — скачками между перехватами Ранвье, лишенными миелиновой оболочки. В верхней части рисунка (1) показано распространение возбуждения по безмиелиновому волокну. Возбужденный участок (Д) характеризуется де-

поляризацией мембраны и в результате реверсии потенциала действия наружная поверхность мембраны приобретает отрицательный заряд, а внутренняя — положительный. Невозбужденный, расположенный рядом участок мембраны (П) находится в покое и поляризован, т.е. снаружи заряжен положительно, а изнутри — отрицательно.

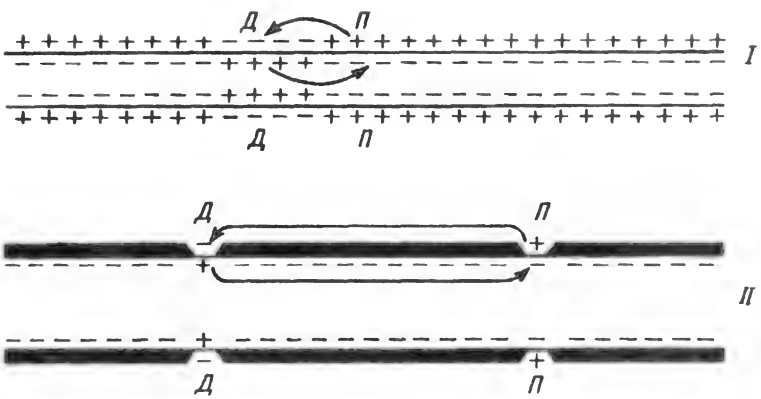



**Рис.3.3.** Механизм проведения возбуждения по безмиелиновым (I) и миелинизированным (II) нервным волокнам.
Д — деполяризованный (возбужденный) участок мембраны;
П —поляризованный, находящийся в покое, участок мембраны.

Между различно заряженными участками мембраны возникает электрический ток, действующий как раздражитель, повышающий проницаемость мембраны невозбужденного участка, деполяризующий его до критического уровня и тем самым приводящий к появлению потенциала действия соседнего участка. Ранее возбужденный участок реполяризуется, а ставший возбужденным участок приводит к появлению локального тока с новым соседним невозбужденным участком мембраны. Так, последовательно, распространяется процесс возбуждения, в основе чего лежат электротонические процессы. В миелинизированных волокнах (II), где миелиновая оболочка играет роль своеобразного изолятора и не позволяет электрическому току проходить через соседний с возбужденным участок мембраны, локальные токи возникают между отдаленными друг от друга участками мебраны, лишенными миелиновой оболочки, т.е. перехватами Ранвье. Поэтому возбуждение распространяется не плавно по всей мембране, а скачками между перехватами. Такой тип проведения возбуждения получил название *сальтаторного*.

Поддержание потенциала покоя мембраны нервного волокна и восстановление его возбудимости после прохождения импульса осуществляется как и в других возбудимых структурах с помощью мембранных насосов, требующих расхода энергии. Поддержание энергетических запасов АТФ осуществляется за счет окислительно-восстановительных реакций, связанных с утилизацией глюкозы при гликолизе в цикле Кребса.

Основные закономерности проведения возбуждения по нервному волокну:

1) возбуждение по нервному волокну может распространяться в любом направлении от возбужденного участка; естественный путь распространения возбуждения по афферентным проводникам — к клетке, а по эфферентным — от клетки, носит название *ортодромного*, а обратное направление движения возбуждения, редко наблюдаемое в организме, но легко получаемое в эксперименте, называют *антидромным*;

2) возбуждение распространяется *бездекрементно* (не затухая), т.к. локальные токи лишь деполяризуют мембрану до критического уровня, а потенциал действия возникает регенеративно за счет трансмембранных ионных перемещений, перпендикулярных к направлению проведения самого возбуждения;

3) скорость проведения возбуждения тем больше, чем выше амплитуда потенциала действия, т.к. при этом возрастает разность потенциалов возбужденного и невозбужденного участков мембраны;

4) скорость проведения возбуждения прямо пропорциональна диаметру нервного волокна, т.к. с увеличением диаметра уменьшается сопротивление.

5) возбуждение проводится изолированно по каждому нервному волокну в составе нервов или белого вещества мозга.

**Возбуждение и торможение рефлекторной деятельности. Механизмы связи звеньев рефлекторной дуги. Центральные и периферические синапсы.** При огромном количестве раздражителей, действующих одновременно на многочисленные рецепторные образования организма, наличии множества взаимосвязанных информационных каналов, в виде рефлекторных ответов реализуются лишь некоторые из воздействий. Целесообразность такого ограничения очевидна, поскольку в противном случае множество одновременно реализуемых рефлексов сделали бы просто невозможной не только регуляцию, но и саму жизнедеятельность. Следовательно, наряду с процессом *возбуждения*, распространение которого лежит в основе всех рефлексов, должен существовать второй процесс, подавляющий возникновение и распространение возбуждения в элементах нервной системы и, тем самым, не позволяющий реализовываться рефлекторным актам. Этот второй основной процесс в нервной системе получил название *торможение*. Под торможением понимают активный нервный процесс, возникающий под влиянием распространяющихся нервных импульсов и проявляющийся в ослаблении или подавлении возбуждения. Процесс торможения не способен распространяться, он возникает и проявляется локально.

Передача возбуждения с отростка одной нервной клетки на отросток или тело другой нервной клетки возможна двумя способами: электрическим (электротоническим) и химическим. *Электрический способ* передачи возбуждения осуществляется благодаря *тесным контактам* передающей и воспринимающей структур (щель между мембранами меньше 2 мкм). Передача возбуждения в таком случае

осуществляется аналогично его проведению по нервным волокнам с помощью местных токов, возникающих между деполяризованным участком мембраны нервного волокна и поляризованным участком мембраны нервной клетки. Локальные токи деполяризуют мембрану нейрона до критического уровня, после чего возникает спонтанный процесс регенеративной деполяризации. Электрическая передача возбуждения осуществляется с высокой скоростью, близкой скорости проведения возбуждения по нервным волокнам и также как нерв практически неутомляема.

Основным способом передачи информации между нервными клетками является ***химический***, реализуемый с помощью специальных образований, получивших название синапсы. ***Синапсы*** — это специализированная форма контакта между отростками нейронов и любыми возбудимыми образованиями (нейронами, мышечными или секреторными клетками), обеспечивающая передачу сигнала с помощью молекул химических веществ. В нервной системе синапсы образуются между отростками разных нейронов, а также между отростками и телами клеток. Соответственно их называют аксо-аксональными, аксо-дендритными, аксо-соматическими, дендро-соматическими, дендро-дендритными. Количество синапсов на нейроне очень большое и достигает нескольких тысяч.

В качестве примера может быть рассмотрен аксо-соматический синапс (между аксоном одной нервной клетки и телом другой), структура которого показана на рис.3.4. Аксон, подходя к телу другого нейрона, образует расширение, называемое ***пресинаптическим окончанием*** или терминалью. Мембрана такого окончания называется ***пресинаптической***. Под ней располагается ***синаптическая щель***, ширина которой составляет 10–50 мкм. За синаптической щелью лежит мембрана тела нейрона, называемая в области синапса ***постсинаптической***.

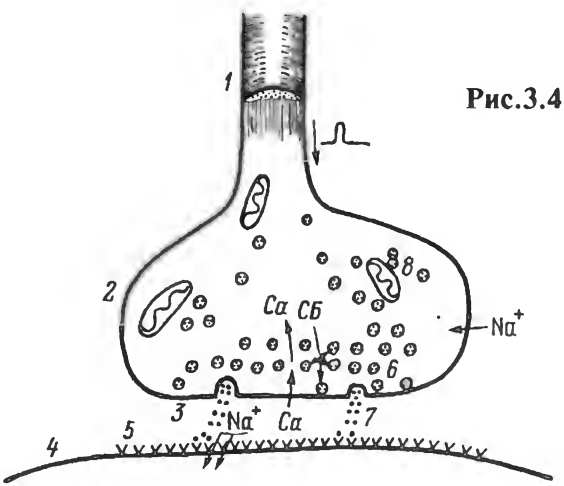



**Рис.3.4.** Структура аксо-соматического синапса.
1 — аксон, 2 — синаптическая пуговка, 3 — пресинаптическая мембрана, 4 — постсинаптическая мембрана, 5 — рецепторы постсинаптической мембраны, 6 — синаптические пузырьки с медиатором, 7 — кванты медиатора в синаптической щели, 8 — митохондрии. СаСБ — кальций-связывающий белок.

Передача информации в синапсах осуществляется с помощью молекул специальных химических веществ — ***медиаторов***, т.е. посредников передачи, образуемых в терминали и выводимых через пресинаптическую мембрану в синаптическую щель.

Синтезированный медиатор накапливается в пресинаптическом окончании в синаптических пузырьках около синаптической щели. Выведение медиатора в синаптическую щель происходит не отдельными молекулами, а пропорциями или квантами, состоящими из примерно одинакового числа молекул (порядка нескольких тысяч). Этот процесс происходит путем ***экзоцитоза***, т.е. перемещения пузырька к пресинаптической мембране, слияния с ней, открытия в щель и изливания медиатора. Медиатор освобождается в синаптическую щель постоянно: в отсутствии импульсов возбуждения — редкими единичными порциями, под влиянием пришедшего возбуждения — большим числом квантов. Определяющую роль в процессе освобождения медиатора играют ионы Са, поступающие в пресинаптическое окончание через кальциевые каналы в его мембране. В состоянии покоя число открытых Са-каналов крайне невелико, соответственно и кальция поступает мало, и порций медиатора выделяется мало.

Под влиянием поступающих по нервному волокну импульсов происходит деполяризация пресинаптической мембраны, активируется значительное число Са-каналов и выбрасывается большое число порций медиатора. Значение Са для процесса экзоцитоза и освобождения медиатора окончательно не выяснено. Предполагается, что в этом процессе принимает участие специальный модулируемый кальцием белок с высоким сродством и избирательностью к кальцию. Поступивший в пресинаптическое окончание кальций частично связывается в нем со специальными депонирующими структурами, например, митохондриями, а частично удаляется обратно в синаптическую щель после завершения возбуждения с помощью Са-насоса, расходующего энергию АТФ, и мембранного механизма, обменивающего $Ca^{++}$ на $2Na^{+}$.

Выделившиеся через пресинаптическую мембрану кванты медиатора диффундируют через синаптическую щель к постсинаптической мембране, где связываются со специальными химическими клеточными рецепторами, специфическими для молекул медиатора. Образовавшийся на постсинаптической мембране комплекс "медиатор-рецептор" активирует хемочувствительные мембранные каналы, что повышает проницаемость мембраны для ионов и меняет ее потенциал покоя. В отсутствии импульсов возбуждения эти кратковременные сдвиги проницаемости формируют очень маленькие по амплитуде пики, получившие название ***миниатюрные постсинаптические потенциалы***, возникающие с непостоянным интервалом времени (в среднем около 1с), но всегда одинаковой амплитуды. Следовательно, миниатюрные потенциалы являются результатом спонтанного, случайного освобождения единичных квантов медиатора. При поступлении к пресинаптической мембране нервного импульса, число квант освобождающегося медиатора резко возрастает, одномо-

ментно формируется множество "медиатор–рецепторных" комплексов, участвующих в генерации постсинаптического потенциала.

Передача информации через синапсы осуществляется значительно медленнее, чем по нервам или через тесные контакты, поскольку для процессов выведения медиатора, диффузии через синаптическую щель, связывания с рецепторами постсинаптической мембраны, активации ее хемочувствительных каналов требуется больше времени, чем для сальтаторного или электротонического проведения.

Прекращение действия медиатора и соответствующее завершение передачи импульса возбуждения осуществляется за счет удаления медиатора из синаптической щели. Это происходит в результате двух процессов — обратного "захвата" медиатора пресинаптическим окончанием и разрушения медиатора специальными ферментами, находящимися у рецепторов постсинаптической мембраны. Кроме того, небольшие количества медиатора диффундируют из синапсов в микроокружение клетки.

Энергетическое и субстратно–ферментативное обеспечение синаптической передачи сигналов осуществляется с помощью *аксонного транспорта* из тела клетки в пресинаптическое окончание белков и ферментов, органелл, в частности митохондрий, низкомолекулярных веществ и уже синтезированных медиаторных веществ. Транспорт происходит с помощью нейрофибрилл или микротрубочек, тянущихся внутри аксона по всей его длине. Аксонный транспорт требует обязательного участия ионов кальция, а энергия для его реализации черпается из непрерывно ресинтезируемой в аксоне АТФ. Помимо транспорта веществ по аксонам из нейрона к синаптическому окончанию, существует и ретроградный аксонный транспорт, обеспечивающий поступление от синапса в тело клетки веществ, регулирующих в ней синтез белка.

В зависимости от природы медиатора и характера связывающих его рецепторов постсинаптическая мембрана может *деполяризоваться*, что характерно для возбуждения, или *гиперполяризоваться*, что типично для торможения. Соответственно, синапсы, постсинаптическая мембрана которых под влиянием медиатора деполяризуется, носят название *возбуждающих*, а синапсы, в которых медиатор вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны, называются *тормозными*.

**Природа и механизм постсинаптических потенциалов**. В возбуждающих синапсах нервной системы медиатором может являться ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, глутаминовая кислота, вещество Р, а также большая группа других веществ, являющихся, если не медиаторами в прямом значении, то во всяком случае модуляторами (меняющими эффективность) синаптической передачи. Возбуждающие медиаторы вызывают появление на постсинаптической мембране *возбуждающего постсинаптического потенциала* (ВПСП). Его формирование обусловлено тем, что медиатор–рецепторный комплекс активирует Na–каналы мембраны (а также вероятно и Ca–каналы) и вызывает за счет поступления натрия внутрь клетки деполяризацию мембраны. Одновременно происходит и

уменьшение выхода из клетки ионов $K^+$. Амплитуда одиночного ВПСП однако довольно мала, и для уменьшения заряда мембраны до критического уровня деполяризации необходима одновременная активация нескольких возбуждающих синапсов. ВПСП, образуемые на постсинаптической мембране этих синапсов, способны ***суммироваться***, т.е. усиливать друг друга, приводя к росту амплитуды ВПСП (***пространственная суммация***). Растет амплитуда ВПСП и при увеличении частоты поступающих к синапсу нервных импульсов (***временная суммация***), что повышает число выводимых в синаптическую щель квантов медиатора.

Процесс спонтанной регенеративной деполяризации возникает в нейроне обычно в месте отхождения от тела клетки аксона, в так называемом аксонном холмике, где аксон еще не покрыт миелином и порог возбуждения наиболее низкий. Таким образом, ВПСП, возникающие в разных участках мембраны нейрона и на его дендритах, распространяются к аксонному холмику, где суммируются, деполяризуя мембрану до критического уровня и приводя к появлению потенциала действия.

В ***тормозных синапсах*** обычно действуют другие, тормозные, медиаторы. Среди них хорошо изученными являются аминокислота глицин (тормозные синапсы спинного мозга), гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — тормозной медиатор в нейронах головного мозга. Вместе с тем, тормозной синапс может иметь тот же медиатор, что и возбуждающий, но иную природу рецепторов постсинаптической мембраны. Так, для ацетилхолина, биогенных аминов и аминокислот на постсинаптической мембране разных синапсов могут существовать как минимум два типа рецепторов, и, следовательно, разные медиатор-рецепторные комплексы способны вызывать различную реакцию хемочувствительных рецепторуправляемых каналов. Для тормозного эффекта такой реакцией может являться активация калиевых каналов, что вызывает увеличение выхода ионов калия наружу и гиперполяризацию мембраны. Аналогичный эффект во многих тормозных синапсах имеет активация каналов для хлора, увеличивающая его транспорт внутрь клетки. Возникающий при гиперполяризации сдвиг мембранного потенциала получил название ***тормозного постсинаптического потенциала*** (ТПСП). На рис.3.5 показаны отличительные черты ВПСП и ТПСП. Увеличение частоты нервных импульсов, приходящих к тормозному синапсу, также как и в возбуждающих синапсах, вызывает нарастание числа квантов тормозного медиатора, выделяющихся в синаптическую щель, что, соответственно, повышает амплитуду гиперполяризационного ТПСП. Вместе с тем, ТПСП не способен распространяться по мембране и существует только локально.

В результате ТПСП уровень мембранного потенциала удаляется от критического уровня деполяризации и возбуждение становится либо вообще невозможным, либо для возбуждения требуется суммация значительно больших по амплитуде ВПСП, т.е. наличие значительно больших возбуждающих токов. При одновременной активации возбуждающих и тормозных синапсов резко падает амплитуда ВПСП,

так как деполяризующий поток ионов $Na^+$ компенсируется одновременным выходом ионов $K^+$ в одних видах тормозных синапсов или входом ионов $Cl^-$ в других, что называют ***шунтированием*** ВПСП.

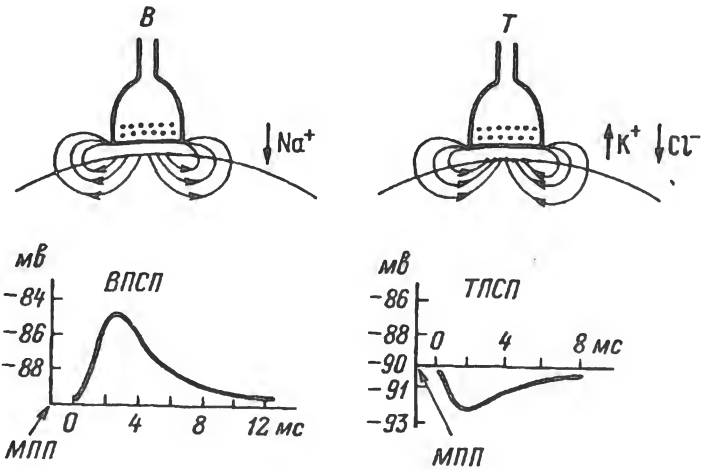



**Рис.3.5.** Возбуждающий (В) и тормозный (Т) синапсы и их потенциалы.
МПП — мембранный потенциал покоя. Стрелки у синапсов показывают направление тока.

Под влиянием некоторых ядов может происходить блокада тормозных синапсов в нервной системе, что вызывает безудержное возбуждение многочисленных рефлекторных аппаратов и проявляется в виде судорог. Так действует стрихнин, конкурентно связывающий рецепторы постсинаптической мембраны и не позволяющий им взаимодействовать с тормозным медиатором. Столбнячный токсин, нарушающий процесс освобождения тормозного медиатора, также угнетает тормозные синапсы.

Описанные механизмы торможения с помощью специализированных тормозных синапсов представляют наиболее распространенный тип торможения в нервной системе, называющийся ***постсинаптическим*** (торможение возникает на постсинаптической мембране). Однако в нервной системе существует, хотя и не столько широко распространен, второй тип торможения, получивший название ***пресинаптического.***

***Пресинаптическое торможение***, т.е. торможение пресинаптической мембраны возбуждающих синапсов, осуществляется благодаря аксо-аксональным синапсам (рис.3.6) и проявляется в виде подавления процессов деполяризации пресинаптической мембраны и освобождения возбуждающих медиаторов в синаптическую щель. Такие аксо-аксональные синапсы, например, представлены у окончаний эфферентных волокон на мотонейронах спинного мозга, в ряде структур головного мозга.

Механизм пресинаптического торможения состоит в следующем (рис.3.6). В аксо–аксональном синапсе (А–1) высвобождается медиатор (ГАМК), приводящий к активации хлоных каналов, но из–за высокого потенциала покоя мембраны аксона ионы Cl выходят через мембрану наружу, что вызывает небольшую деполяризацию постсинаптической мембраны, являющейся в данном случае участком мембраны аксона (А–2) другого нейрона. Деполяризация мембраны аксона ведет к инактивации Na–проводимости и, к моменту прихода по аксону А–2 импульса возбуждения, локальный ток в этом участке мембраны оказывается неспособным деполяризовать ее до критического уровня. Возникает блок проведения нервного импульса, который не поступает к пресинаптической пуговке аксона А–2, деполяризации ее пресинаптической мембраны не происходит и медиатор в синапсе А–2 не выделяется. Таким образом, пресинаптическое торможение имеет в своей основе предварительную деполяризацию мембраны нервного проводника и тем самым ограничивает поступление нервных импульсов к нейрону А–3. Уменьшая поступление информации к нервным клеткам по части входных каналов, пресинаптическое торможение ограничивает число суммирующихся на мембране нейрона ВПСП и устраняет возможность возбуждения нейронов по "любому поводу".

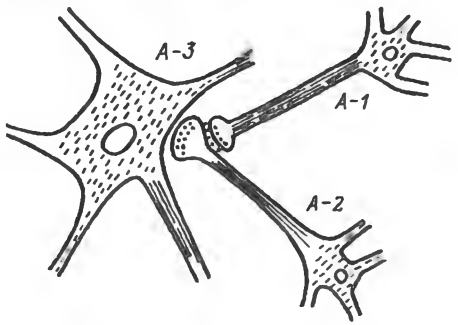



**Рис.3.6.** Пресинаптическое торможение.
А-1 — тормозящий нейрон; А-2 — возбуждающий нейрон; А-3 — эффекторный нейрон.

Описанное торможение двух типов (синаптическое и пресинаптическое) называют ***первичным***. Наряду с ним, в нервной системе существует и ***вторичное торможение***, развивающееся вслед за возбуждением. Примером вторичного торможения является ***пессимальное*** (торможение Введенского), возникающее в результате избыточного поступления нервных импульсов и формирования стойкой деполяризации мембраны нейрона, приводящей к инактивации натриевых каналов. Выраженная следовая гиперполяризация мембраны нейрона после потенциала действия также является примером вторичного торможения.

Синапсы в нервной системе имеют следующие закономерности функционирования: 1) односторонний характер проведения возбуждения (от пресинаптической мембраны к постсинаптической); 2) наличие химических передатчиков — медиаторов; 3) свойства синапсов определяются природой медиаторов и постсинаптических рецепторов; 4) наличие хемочувствительных рецепторуправляемых каналов в постсинаптической мембране; 5) квантовый характер освобождения медиатора; 6) количество квантов медиатора пропорционально частоте приходящих к синапсу нервных импульсов; 7) эф–

фективность синаптической передачи возрастает при частом использовании синапсов (*эффект "тренировки"* из-за ускорения синтеза медиатора, увеличения концентрации ионизированного кальция в пресинаптической терминали) и, напротив, падает при редком использовании или бездействии, что носит название *функциональной пластичности синапсов*; 8) длительная чрезмерная частота импульсов возбуждения ослабляет или прекращает синаптическую передачу (*эффект "истощения"*); 9) синаптическая передача не подчиняется закону "все или ничего"; 10) скорость проведения информации в синапсе значительно меньше, чем скорость распространения возбуждения в нервном волокне, что получило название *синаптическая задержка*; 11) в синапсе происходит трансформация ритма возбуждающих импульсов — частота импульсов возбуждения в нерве меньше или больше частоты возбуждений постсинаптической мембраны нейрона; 12) лабильность синапса существенно меньше, чем нерва; 13) из всех звеньев рефлекторной дуги синапсы наиболее утомляемы и чувствительны к ядам и недостатку кислорода.

**Периферические синапсы.** Периферические синапсы образованы между окончаниями эфферентного нерва и мембраной эффектора. Для соматических рефлексов это синапсы между двигательным нервом и скелетной мышцей, поэтому их еще называют нервно-мышечные синапсы (рис.3.7). Благодаря форме синаптического образования они получили название *концевых пластинок.* Строение и основные свойства концевых пластинок в общих чертах подобны центральным синапсам. Медиатором в нервно-мышечных синапсах служит ацетилхолин, выделяемый квантами. Спонтанное истечение случайных единичных квантов медиатора обуславливает появление миниатюрных потенциалов концевой пластинки. Освобождение медиатора из пресинаптического окончания, вызванное приходом нервного импульса, подчиняется тем же закономерностям, что и в центральных синапсах. Разрушение медиатора в синаптической щели происходит за счет фермента холинэстеразы. Рецепторы постсинаптической мембраны относятся к никотиночувствительному типу (н-холинорецепторы), конкурентно блокируются ядом кураре, что прекращает нервно-мышечную передачу. Образуемый на постсинаптической мембране медиатор-рецепторный комплекс активирует хемочувствительные рецепторуправляемые Na-каналы, вызывает натриевый ток внутрь клетки, деполяризацию и формирование потенциала, называемого *потенциалом концевой пластинки* (ПКП), являющегося аналогом ВПСП центральных синапсов.

Важнейшим отличительным свойством нервно-мышечных синапсов от центральных является высокая амплитуда ПКП, всегда превышающая критический уровень деполяризации мембраны, поэтому ПКП не требует суммации как ВПСП, а каждый ПКП ведет к генерации потенциала действия, возбуждению и сокращению мышечной клетки. Возможно это связано с тем, что постсинаптическая мембрана имеет многочисленные складки, существенно увеличивающие поверхность взаимодействия медиатора с рецепторами (рис.3.7).

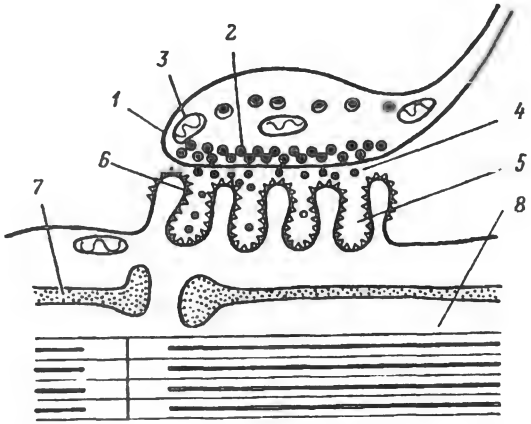



**Рис.3.7.** Структура нервно-мышечного синапса.
1 — пресинаптическая концевая пластинка, 2 — синаптические пузырьки с медиатором, 3 — митохондрии, 4 — синаптическая щель с квантами медиатора, 5 — складчатая постсинаптическая мембрана, 6 — рецепторы постсинаптической мембраны, 7 — саркоплазматический ретикулум, 8 — сократительный аппарат (миофибриллы) мышечной клетки.

**Нервные центры и их свойства.** *Нервным центром* называют функционально связанную совокупность нейронов, расположенных в одной или нескольких структурах центральной нервной системы и обеспечивающих осуществление регуляции определенных функций организма. В более узком понимании, применительно к рассматриваемой структуре рефлекторного акта, нервный центр как аппарат управления представляет собой функциональное объединение разных нейронов, обеспечивающее реализацию определенного рефлекса. Основные общие свойства нервных центров определяются тремя главными факторами: 1) свойствами нервных клеток, входящих в состав центра, 2) особенностями структурно-функциональных связей нейронов, 3) свойствами центральных синапсов.

Функциональные свойства нервных клеток во многом зависят от их строения, локализации и связей, устанавливаемых отростками. С позиций функционального предназначения различают три типа нейронов: афферентные или чувствительные, эфферентные и вставочные (промежуточные) или ассоциативные. *Афферентные нейроны* по количеству отростков обычно униполярны, биполярны или псевдоуниполярны (т.е. имеют один Т-образно делящийся отросток), получают сенсорную информацию от рецепторов и осуществляют ее передачу другим нейронам центра. *Эфферентные нейроны* обычно мультиполярны, т.е. имеют один аксон и несколько дендритов, они осуществляют передачу информации из нервного центра к эффекторам, например, мышцам. Наибольшую по количеству группу нервных клеток составляют *вставочные* или ассоциативные нейроны, которые по своей форме обычно мультиполярны, причем отростки клеток не покидают пределов центральной нервной системы и их основной функцией является установление взаимосвязей между разными группами нейронов. Вставочные нейроны могут быть возбуждающими или тормозными, в зависимости от выделяемых на окончаниях их отростков медиаторов. Чувствительные и двигательные

нейроны, как правило, возбуждающие, за исключением двигательных нейронов вегетативной нервной системы.

***Тело*** и ***дендриты*** нервных клеток являются структурами, которыми осуществляется интеграция поступающих к нейрону многочисленных сигналов. За счет колоссального количества синапсов на нервных клетках происходит взаимодействие многих ВПСП и ТПСП, обеспечивающее появление на мембранах аксонов потенциалов действия в виде различных по продолжительности ритмических "разрядов" (импульсов) и длительности межимпульсных интервалов. Длительность ритмического разряда, число импульсов в одном ритмическом разряде и продолжительность интервала между разрядами являются основным способом кодирования информации, передаваемой нейроном. Наиболее высокая частота импульсов в одном разряде отмечается у ассоциативных нейронов, поскольку у них следовая гиперполяризация значительно короче, чем у двигательных нейронов.

Восприятие поступающих к нейрону сигналов, взаимодействие возникающих под их влиянием ВПСП и ТПСП, изменения метаболизма нервных клеток, структурные и функциональные следы воспринятых сигналов и формирование в итоге различной временной последовательности потенциалов действия составляют уникальную характеристику нервных клеток — ***интегративную деятельность нейронов***. Особое значение для интегративной деятельности нейронов имеют ***дендриты***, распространение возбуждения и следовые потенциалы которых растянуты по времени. На дендритах располагаются многочисленные выросты — ***шипики***, на которых имеются синаптические окончания.

Деятельность нервных клеток связана с особенностями их метаболизма, в частности с высоким уровнем энергетических и пластических процессов. Наиболее существенным отличием нейронов от других видов клеток организма является интенсивный обмен нуклеиновых кислот и очень высокий уровень транскрипции, т.е. синтеза молекул информационной РНК на матрицах ДНК генома. Интенсивность транскрипции в нейронах превышает более чем в 5 раз ее уровень в других клетках организма. Более того, интенсивность транскрипции в нейронах существенно возрастает при обучении животных или помещении их в условия с избыточным количеством раздражителей (информационно обогащенную среду). В этих случаях в нейронах активируется синтез белковых молекул, причем показана четкая взаимосвязь уровня синтеза белка и характера электрической активности нервных клеток. Образуемые в нейронах специфические белки и пептиды участвуют в хранении информации, обеспечении свойств синапсов и, в конечном счете, реализации рефлекторных актов и особенностей поведения.

Схематизированно наиболее простой формой связи является ***нервная цепь*** (рис.3.8.А), в которой возбуждение последовательно передается от одного нейрона к другому. Нервная цепь может содержать всего два нейрона с одним синапсом между ними, соответственно рефлекс, реализуемый через такой нервный центр, носит название ***моносинаптического***. С увеличением числа нейронов и синапсов

между ними время рефлекторной реакции на раздражитель увеличивается, поскольку каждый синапс имеет синаптическую задержку проведения. Такие рефлексы называются *полисинаптическими*. Сигналы по нервным цепям распространяются в одну сторону — от входа к выходу — за счет одностороннего проведения в синапсах.

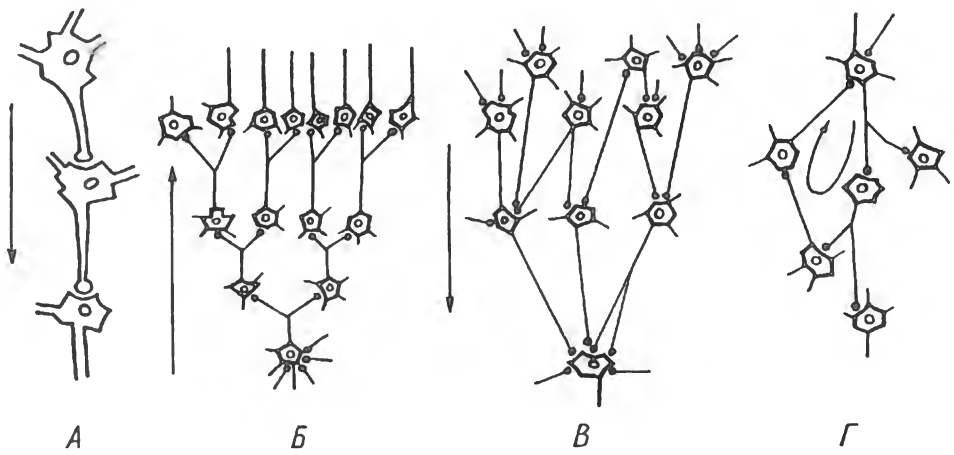



**Рис.3.8.** Особенности распространения возбуждения в нервных центрах.
А — нервная цепочка, Б — дивергенция возбуждения в нервной сети, В — конверенция возбуждения, Г — реверберация возбуждения в кольцевой цепи Лоренто де Но.
Стрелки показывают направление распространения возбуждения.

Нейроны нервного центра за счет структурно-функциональных связей (ветвления отростков и установления множества синапсов между разными клетками) объединяются в *нервные сети*. Связи между нервными клетками являются генетически детерминированными.

Различают три основных типа нервных сетей: иерархические, локальные и дивергентные с одним входом. *Иерархические сети* обеспечивают постепенное включение нейронных структур более высокого уровня, в результате афферентная информация поступает к увеличивающемуся числу нейронов. Этот принцип получил название *дивергенция* (рис.3.8,Б). Если, напротив, от многих возбужденных клеток информация (возбуждение) сходится к меньшему числу нейронов, то такой принцип распространения сигналов называется *конвергенция* (рис.3.8,В). Наиболее характерной является конвергенция в эффекторном пути двигательных спинальных рефлексов, когда малое число двигательных клеток (мотонейронов) спинного мозга получает импульсы возбуждения от различных эфферентных путей многих рефлекторных дуг. Изучая этот механизм на уровне спинного мозга,

Ч.Шеррингтон сформулировал ***принцип общего конечного пути,*** согласно которому мотонейроны спинного мозга являются общим конечным путем многочисленных рефлексов (мотонейроны, управляющие сгибателями правой руки, участвуют в многочисленных двигательных рефлекторных реакциях — почесывании, жестикуляции при речи, переносе пищи в рот и т.п.). Соответственно, на уровне многочисленных синапсов конвергентных путей возникает конкуренция за общий конечный путь.

Нервные сети обеспечивают реализацию ***принципа субординации,*** когда деятельность ниже расположенных нейронных структур подчинена выше расположенным. "Выше" и "ниже" здесь означает уровень расположения в отделах мозга, например, нейроны спинного мозга подчинены влияниям со стороны головного мозга.

***Локальные сети*** содержат нейроны с короткими аксонами, осуществляющие взаимосвязи в пределах одного уровня. Они обеспечивают задержку информации в пределах этого уровня. Примером такой локальной сети являются кольцевые нейронные цепочки Лоренто де Но, возбуждение в которых циркулирует по замкнутому кругу (рис.3.8,Г). Возврат возбуждения к "первому" нейрону кольцевой цепи получил название ***реверберации*** возбуждения. Локальные сети обеспечивают надежность нервной регуляции за счет дублирования элементов, т.к. многие нейроны локальных сетей имеют одинаковые синаптические связи и функционируют попеременно, т.е. являются ***взаимозаменяемыми.***

***Дивергентные сети с одним входом*** представляют собой нейронные ансамбли, в которых один нейрон образует выходные связи с большим количеством других клеток разных иерархических уровней и, главное, разных нервных центров. Максимально выраженная дивергенция связей разных нервных центров свидетельствует о том, что эти нервные сети не являются специфическими для реализации определенных рефлексов, а обеспечивают интеграцию разных рефлекторных актов и общее состояние активности многочисленных нейронов разных отделов мозга.

Поскольку в нервных сетях включено огромное число вставочных нейронов, они могут, передавая импульсацию, реализовывать как возбуждение, так и торможение. Различают следующие типы тормозных процессов в нейронных сетях:

1) ***реципрокное торможение*** (рис.3.9,1), т.е. процесс, основанный на том, что сигналы по одним и тем же афферентным путям обеспечивают возбуждение одной группы нейронов, а через вставочные тормозные клетки вызывают торможение другой группы нейронов. Этот тип торможения называют также ***сопряженным.*** Проявляется реципрокное торможение, например, на уровне мотонейронов спинного мозга, иннервирующих мышцы-антагонисты (сгибатели-разгибатели) конечностей. Передача возбуждения к мотонейронам мышц-сгибателей одновременно через вставочные тормозные нейроны тормозит мотонейроны мышц-разгибателей, благодаря чему только и возможно осуществление сгибательного рефлекса;

2) ***возвратное торможение*** (рис.3.9,2), т.е. процесс торможения эфферентных нейронов сигналами, возвращающимися к ним по

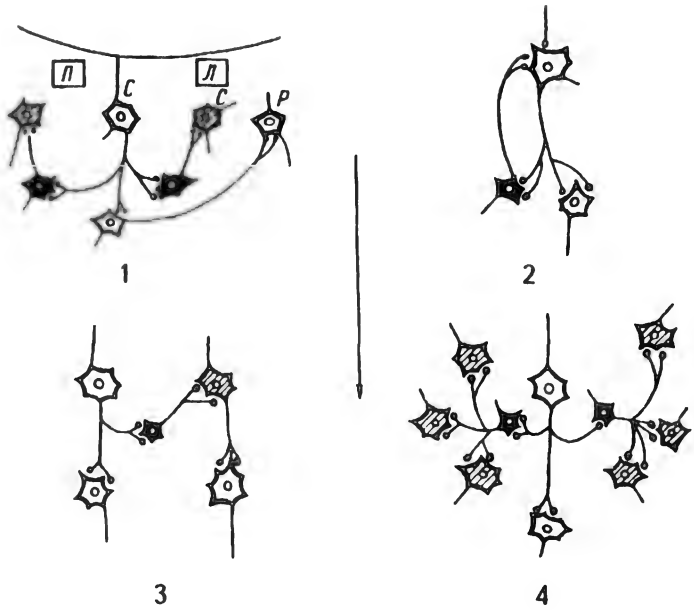



**Рис.3.9.** Тормозные процессы в нервных сетях центра.
1 — реципрокное торможение в центрах спинного мозга, управляющих движением нижних конечностей; 2 — возвратное торможение (Реншоу) в спинном мозге, 3 — латеральное торможение, 4 — окружающая тормозная зона; П — правая, Л — левая нога, С — нейроны, управляющие сгибателями, Р — нейроны, управляющие разгибателями.

коллатералям аксонов через вставочные тормозные клетки. Возбуждение от одних нейронов поступает через ответвления на аксонах к вставочным тормозным нейронам, а аксоны этих клеток в свою очередь образуют тормозные синапсы на телах первых нейронов. Примером является торможение Реншоу в спинном мозге, где импульсы от двигательных нейронов посылаются по аксонам не только к скелетной мышце, но поступают через аксонные коллатерали к тормозным нейронам Реншоу, а от них назад к двигательным клеткам, приводя к их торможению. Таким образом, осуществляется короткая отрицательная обратная связь, не позволяющая возникнуть избыточному возбуждению мотонейронов спинного мозга;

3) ***латеральное торможение***, т.е. процесс торможения группы нейронов, расположенной рядом с группой возбужденных клеток. Этот вид торможения распространен в сенсорных системах, где ответвления аксонов возбужденных нейронов образуют синапсы на вставочных тормозных нейронах, а аксоны последних оканчиваются тормозными синапсами на соседних, рядом расположенных клетках, получающих информацию от другого афферентного входа (рис.3.9,3);

4) ***тормозная зона,*** т.е. процесс торможения нескольких групп нейронов, расположенных рядом с возбужденными клетками. Сиг-

налы от возбужденных нейронов по коллатералям аксонов поступают к вставочным нейронам, а аксоны последних образуют тормозные синапсы на группах клеток, получающих информацию по другим афферентным входам (рис.3.9,4). Если эта группа заторможенных клеток располагается вокруг возбужденных нейронов, тормозную зону называют ***окружающей.***

Основные свойства нервных центров:

1) ***пространственная и временная суммация*** основана на свойстве каждого нейрона в центре к суммации как возбуждения, так и торможения. Поскольку каждый нервный центр имеет много параллельно расположенных афферентных или входных волокон от рецептивного поля рефлекса, слабые раздражения нескольких участков рецептивного поля, в отдельности не способные реализовать рефлекс, вызывают в нейронах центра несколько ВПСП, которые суммируются, приводя к формированию на мембране нервной клетки потенциалов действия, распространяющихся по эфферентным проводникам, вызывая рефлекторную реакцию. Это явление называют ***пространственной суммацией.*** При увеличении частоты афферентных сигналов в единицу времени амплитуда ВПСП нарастает до критического уровня из-за повышения эффективности синаптического проведения, что также вызывает возбуждение нейронов и рефлекторный ответ на слабые частые раздражения. Это явление называют ***временной суммацией;***

2) ***центральная задержка рефлекса,*** характеризуется временем распространения информации в структурах нервного центра, главным образом в синапсах, где скорость проведения сигнала существенно меньше, чем в нервных проводниках. Поэтому, центральная задержка рефлекса зависит от количества синапсов между нейронами центра и представляет собой сумму синаптических задержек;

3) ***посттетаническая потенциация*** — увеличение амплитуды ВПСП после серии частых (тетанизирующих) ритмических возбуждений, что связано с временной суммацией частых ВПСП и активацией синаптического проведения из-за увеличения числа квантов медиатора. Длительность состояния потенциации синапсов может достигать нескольких часов, что играет роль в процессах обучения и памяти;

4) ***последействие и пролонгирование возбуждения*** — связаны с длительными следовыми потенциалами в нейронах, улучшением синаптического проведения, наличием кольцевых нейронных цепей и реверберацией возбуждения. Все эти процессы также играют роль в процессах обучения и памяти;

5) ***трансформация ритма возбуждений,*** т.е. увеличение или уменьшение частоты нервных импульсов в эфферентных проводниках (на выходе) по сравнению с частотой афферентной импульсации (на входе центра), что связано с механизмом синаптической передачи (трансформация ритма как свойство синапса) и интегративной деятельностью нейронов;

6) ***спонтанная (фоновая) электрическая активность*** — периодическое генерирование импульсов возбуждения (потенциалов действия) нервными клетками центра в состоянии покоя, т.е. без специфического раздражения рецептивного поля рефлекса. Наличие спонтанной

активности обусловлено тем, что организму не свойственно абсолютное отсутствие раздражителей или информационный покой, при этом за счет дивергенции и конвергенции возбуждений в нервных сетях нейроны центра всегда получают возбуждающие импульсы и от клеток других нервных центров. В происхождении спонтанной активности нейронов играют роль также метаболические сдвиги внутриклеточной среды и микроокружения клеток, а также суммация миниатюрных потенциалов постсинаптической мембраны, формирующихся из-за "утечки" единичных квантов медиатора;

7) *тонус нервного центра* — состояние некоторого уровня активности нейронов, обеспечивающей их готовность к рефлекторной деятельности и проявляющейся в постоянной эфферентной импульсации низкой частоты к органам-эффекторам. Тонус нервных центров обусловлен небольшим уровнем афферентных сигналов от различных рецептивных полей (т.е. имеет рефлекторную природу), а также действием на нейроны метаболитов и других гуморальных раздражителей из клеточной микросреды. Проявлением тонуса нервных центров является спонтанная электрическая активность нейронов и некоторая фоновая активность эффекторов, например, тонус скелетной мускулатуры, гладких мышц сосудов и т.п.;

8) *пластичность нервных центров* — способность перестраивать функциональные свойства для более эффективной регуляции функций, осуществления новых, ранее несвойственных этому центру рефлексов или восстановления функций после повреждения части нейронов центра. Пластичность обеспечивает изменение эффективности и направленности связей между нервными клетками, является рабочим механизмом обучения. В основе пластичности лежат функциональные особенности синапсов и мембран нейронов ("тренировка" синапсов, посттетаническая потенциация, периодичность функционирования синапсов и нейронов, пространственная и временная суммация постсинаптических потенциалов), а также наличие многочисленных дублирующих систем нейронов и нервных волокон;

9) *утомление нервных центров* — снижение эффективности их деятельности в виде повышения порогов возбуждения, связанное с утомлением синапсов и метаболическими сдвигами типа энергетического истощения в нервных клетках. Утомление формируется при чрезмерной продолжительности действия раздражителей или их интенсивности, напряженном умственном труде или физической работе.

**Взаимодействие различных рефлексов. Принципы координации рефлекторной деятельности.** Поскольку в организме одновременно или последовательно реализуется обычно несколько рефлексов, простейшие связи между ними характеризуются тремя вариантами взаимодействия. Во-первых, рефлексы могут взаимно содействовать друг другу, облегчая реализацию требуемого эффекта. Такие рефлексы называют *аллиированными* или союзными. Примерами аллиированных рефлексов являются рефлексы мигания и слезоотделения, слюноотделения и глотания. Во-вторых, рефлексы могут оказывать друг на друга тормозящее влияние и тогда их называют антагонистичес-

ками. Например, рефлекс глотания тормозит рефлекс вдоха, рефлекс разгибания тормозит рефлекс сгибания конечности. В-третьих, взаимодействие между рефлексами может быть последовательным, когда один рефлекс, а вернее его результат, вызывает возникновение другого рефлекса. Такие рефлексы называют ***цепными***, причем в цепи может быть взаимосвязано большое число разных рефлексов. Простейшими цепными рефлексами являются, например, шагательный рефлекс, когда сгибательный рефлекс (сгибание ноги) становится причиной следующего за ним разгибательного, а он в свою очередь вызывает сгибательный рефлекс и т.д.

При реализации сложных рефлекторных реакций, обеспечивающих регуляцию жизнедеятельности и приспособление организма к меняющимся условиям среды, необходимым условием является ***координация рефлексов***, в основе которой лежит согласованное формирование и взаимодействие процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Основными принципами координации являются: принцип сопряженного торможения (реципрокности), принцип доминанты, принцип общего конечного пути, принцип субординации нервных центров, принцип обратной афферентации.

***Принцип сопряженного торможения или реципрокности*** базируется на описанном выше одноименном виде торможения и означает возникновение при возбуждении одного центра одновременного торможения другого центра для обеспечения цепных рефлексов и сложной функции. Примером реципрокности может быть регуляция спинным мозгом противоположных по функциональному назначению мышц конечностей. Так, при возбуждении мотонейронов, иннервирующих мышцы сгибатели правой ноги, реципрокно тормозятся мотонейроны мышц разгибателей этой ноги и возбуждаются мотонейроны мышц разгибателей левой ноги. Формирующийся цепной характер рефлексов вслед за этим вызывает возбуждение мотонейронов разгибателей правой ноги и реципрокно — торможение мотонейронов сгибателей правой ноги и возбуждение мотонейронов сгибателей левой ноги. Таким образом, реципрокные взаимоотношения между указанными рефлексами обеспечивают цепной шагательный рефлекс. Реципрокные взаимоотношения имеют место и между рефлексами вдоха и выдоха, когда возбуждение центра вдоха тормозит центр выдоха и наоборот, что обеспечивает ритмичную смену фаз в процессе внешнего дыхания.

***Принцип доминанты*** был открыт А.А.Ухтомским. Доминантой называют общий принцип деятельности нервной системы, проявляющийся в виде господствующей в течение определенного времени системы рефлексов, реализуемых доминирующими центрами, которые подчиняют себе или подавляют деятельность других нервных центров и рефлексов. Нейроны доминирующих центров приобретают более низкий уровень критической деполяризации мембран, т.е. становятся более возбудимыми, и способны эффективнее осуществлять пространственную и временную суммацию нервных импульсов. Синаптическое проведение к этим нейронам облегчено и поэтому они могут возбуждаться и за счет "посторонних" импульсов от не

имеющих прямых связей с доминирующими центрами информационных каналов. Вследствие суммации многочисленных ВПСП возбуждение нейронов как и число возбужденных клеток в доминирующем центре нарастает и осуществляемые им рефлекторные реакции легко реализуются. Преобладание рефлексов доминирующего центра над другими рефлекторными актами становится особенно выраженным, поскольку через систему вставочных нейронов доминирующий центр сопряженно тормозит другие центры и текущие рефлексы. Принцип доминанты позволяет концентрировать внимание и строить поведение для достижения определенной намеченной цели.

*Принцип общего конечного пути,* описанный Ч.Шеррингтоном, рассматривался при изложении процесса конвергенции возбуждения.

*Принцип субординации нервных центров* (принцип подчинения) проявляется в виде регулирующего влияния выше расположенных нервных центров на ниже расположенные. Так, двигательные центры головного мозга управляют спинальными мотонейронами. Примером такого влияния является феномен центрального торможения спинальных рефлексов открытый И.М.Сеченовым и получивший название *сеченовского торможения.* В эксперименте И.М.Сеченова раздражение зрительных бугров лягушки с помощью кристаллика поваренной соли (т.е. раздражение ретикулярной формации среднего мозга) приводило к торможению спинальных двигательных рефлексов, вызываемых погружением лапки лягушки в слабый раствор кислоты. Следовательно, торможение центров спинного мозга явилось следствием возбуждения центров среднего мозга. Прекращение этого тормозного контроля при перерыве цереброспинальных проводящих путей вызывает резкое повышение возбудимости спинальных центров и гиперрефлексию.

*Принцип обратной афферентации* заключается в рецепторном восприятии результатов рефлекторного акта и проведении информации назад в структуры нервного центра, где она обрабатывается и сравнивается с сохраняющимися параметрами возбуждения. Обратная афферентация реализуется в виде положительной или отрицательной обратной связи. Таким образом, с помощью обратной афферентации нервные центры осуществляют непрерывный контроль эффективности, целесообразности и оптимальности рефлекторной деятельности.

## 3.3. Рефлекторная регуляция вегетативных функций.

*Вегетативными* или *висцеральными* функциями называют физиологические процессы, осуществляемые внутренними органами, железами, сердцем, кровеносными и лимфатическими сосудами, гладкой мускулатурой, клетками крови, и направленные на поддержание обмена веществ, роста, развития и размножения.

**Общая характеристика вегетативной нервной системы.** Вегетативная нервная система включает два морфологически и функци-

онально отличающихся отдела: ***симпатический*** и ***парасимпатический***. Регуляция висцеральных функций осуществляется вегетативной нервной системой с помощью рефлексов, получивших название ***вегетативных***. Структурной основой вегетативных рефлексов, как и соматических, является рефлекторная дуга (или с обратной связью — кольцо).

Нервные центры вегетативных рефлексов у симпатической и парасимпатической системы расположены в разных отделах центральной нервной системы. Так, нервные центры симпатической нервной системы имеют торако-люмбальную локализацию в спинном мозге и нейроны этих центров расположены в боковых рогах серого вещества на протяжении от верхнего грудного до 4–5 поясничного сегментов (Т1–L5). Центры парасимпатического отдела имеют краниосакральную локализацию. Краниальные центры находятся в ядрах III, VII, IX, X пар черепномозговых нервов, а сакральные — в боковых рогах трех сегментов крестцового отдела спинного мозга.

Особенностью вегетативной нервной системы является локализация эфферентного нейрона нервного центра, вынесенного за пределы центральной нервной системы и располагающегося в ***вегетативных ганглиях***. В нервных центрах соматических рефлексов, как указывалось выше, и вставочные, и эфферентные нейроны расположены в пределах мозга, у вегетативных центров вставочные нейроны локализованы в мозге, а эфферентные — в ганглии. Для симпатического отдела это ***превертебральные ганглии и симпатические стволы,*** лежащие по обе стороны позвоночного столба, для парасимпатического отдела — ***паравертебральные ганглии и нервные узлы,*** лежашие вблизи иннервируемых органов. Нервные проводники, отходящие от вставочных нейронов мозга и выходящие по направлению к ганглиям, получили название ***преганглионарных***, они образуют синапсы на эфферентных нейронах ганглия, поэтому и эти синапсы называют ***преганглионарными***. Отходяшие от нейронов ганглиев эфферентные нервные проводники называют ***постганглионарными***, они образуют синапсы на клетках регулируемых органов или эффекторах, и эти синапсы также называют постганглионарными. Поэтому в симпатическом отделе преганглионарные нервные волокна, как правило, короткие, а постганглионарные — длинные. У парасимпатического отдела, наоборот, преганглионарные волокна, как правило, длинные, а постганглионарные — короткие.

Рецепторы вегетативных рефлексов располагаются во внутренних органах, стенках кровеносных и лимфатических сосудов, коже и даже мышцах и носят название ***интероцепторов***. Все они относятся к первично чувствующим рецепторам, т.е. являются концевыми образованиями афферентных нервных волокон.

Афферентные волокна проходят к нервным центрам либо в составе вегетативных нервов, содержащих как афферентные, так и эфферентные проводники (например, блуждающий нерв), либо в составе соматических афферентных нервов от мышц и кожи, поэтому такие нервы называют еще смешанными. В центральной нервной системе афферентные проводники образуют значительное число

синапсов на вставочных нейронах, при этом за счет значительной дивергенции поступающая информация переключается не только по направлению эфферентных нейронов ганглиев, но и на восходящие пути к высшим вегетативным центрам головного мозга, коре больших полушарий и на нейроны соматических рефлекторных дуг. Это обеспечивает интеграцию вегетативных рефлексов между собой и с соматическими рефлексами для обеспечения соматических функций. Так, например, афферентные волокна блуждающих нервов несут информацию от механорецепторов легких и хеморецепторов сосудов в структуры вегетативных центров продолговатого и межуточного мозга, а за счет ассоциативных нейронов сигналы передаются и в кору больших полушарий и соматическим центрам. Таким образом, в рефлекторную деятельность вовлекаются спинальные центры, управляющие межреберной дыхательной мускулатурой и участвующие в реализации актов вдоха и выдоха, а кора осуществляет произвольную регуляцию дыхательных движений.

Преганглионарные проводники симпатической нервной системы покидают спинной мозг в составе передних корешков сегментов спинного мозга и через белые соединительные ветви входят в превертебральные ганглии и симпатические или пограничные стволы, где образуют преганглионарные синапсы на нейронах ганглиев. Преганглионарные проводники парасимпатической нервной системы выходят из центров краниального отдела в составе черепно-мозговых нервов.

Постганглионарные эфферентные проводники симпатического отдела, покидая ганглии, либо входят в соматические нервы через серые соединительные ветви и в их составе проходят к эффекторам, либо образуют самостоятельные симпатические нервы. Короткие постганглионарные парасимпатические волокна ветвятся в толще самого органа, образуя синапсы.

Отличительной чертой эфферентной вегетативной иннервации является мало выраженная сегментарность. Постганглионарные эфферентные нервы содержат тонкие (тип С) медленно проводящие немиелинизированные волокна. Эфферентные симпатические волокна иннервируют практически все без исключения ткани и органы, тогда как парасимпатические волокна не иннервируют скелетные мышцы, матку, головной мозг, кровеносные сосуды кожи, брюшной полости и мышц, органы чувств и мозговое вещество надпочечников.

**Вегетативные синапсы и их свойства.** *Преганглионарные синапсы* образуются нервными отростками вставочных нейронов вегетативных центров на нервных клетках вегетативных ганглиев. Число нейронов в вегетативном ганглии очень велико и в 2–30 раз превышает количество входящих в ганглий преганглионарных проводников. Поэтому каждое преганглионарное волокно ветвится и образует синапсы на нескольких нейронах ганглия. В то же время, на каждом нейроне ганглия имеются многочисленные синапсы разных преганглионарных волокон. Эти особенности обеспечивают нейронам ганглиев высокую способность к пространственной и временной суммации

возбуждений. Преганглионарные синапсы отличают три особенности: 1) значительная синаптическая задержка проведения, примерно в 5 раз продолжительнее, чем в центральных синапсах, 2) существенно большая длительность ВПСП, 3) наличие выраженной и продолжительной следовой гиперполяризации нейронов ганглия. Благодаря этим особенностям преганглионарные синапсы обладают невысокой лабильностью и обеспечивают трансформацию ритма возбуждений с частотой импульсации в постганглионарном волокне не более 15/с.

Медиатором во всех преганглионарных синапсах и симпатического, и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы является ацетилхолин. Химические клеточные рецепторы постсинаптической мембраны, связывающие ацетилхолин, называют *холинорецепторами* и относят в преганглионарных синапсах к никотиночувствительным, так как они активируются никотином (Н-холинорецепторы). Специфическими блокаторами этих рецепторов являются кураре и курареподобные вещества (бензогексоний, дитилин и др.), входящие в группу ганглиоблокаторов. Кроме основных, участвующих в передаче возбуждения Н-холинорецепторов, преганглионарные синапсы имеют и М-холинорецепторы (активируются алкалоидом мускарином — мускариночувствительные), роль которых, по-видимому, сводится к регуляции освобождения медиатора и чувствительности Н-холинорецепторов.

*Постганглионарные или периферические синапсы,* образуемые эфферентным проводником на эффекторе, отличаются у двух описываемых отделов вегетативной нервной системы.

*Симпатические синапсы* образуются не только в области многочисленных концевых ветвлений симпатического нерва, как у всех других нервных волокон, но и у мембран *варикозов* — многочисленных расширений периферических участков симпатических волокон в области иннервируемых тканей. Варикозы также содержат синаптические пузырьки с медиатором, хотя и в меньших концентрациях, чем терминальные окончания. Основным медиатором симпатических синапсов является норадреналин и такие синапсы называют *адренергическими*. Рецепторы, связывающие адренергический медиатор получили название *адренорецепторов*. Различают два типа адренорецепторов — *альфа* и *бета*, каждый из которых делят на два подтипа — 1 и 2. Небольшая часть симпатических синапсов использует медиатор ацетилхолин и такие синапсы называют *холинергическими*, а рецепторы — *холинорецепторами*. Холинергические синапсы симпатической нервной системы обнаружены в потовых железах. В адренергических синапсах кроме норадреналина в существенно меньших количествах содержатся адреналин и дофамин, также относящиеся к катехоламинам, поэтому медиаторное вещество в виде смеси трех соединений раньше называли симпатином.

Синтез норадреналина из аминокислоты тирозина с помощью трех ферментов — тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы и дофамин-бета-гидроксилазы — происходит во всех частях постганглионарного нейрона: его теле, аксоне, варикозах и терминальных синаптических окончаниях. Однако из тела с током аксоплазмы

поступает меньше 1% норадреналина, основная же часть медиатора синтезируется в периферических отделах аксона и хранится в гранулах синаптических пузырьков. Содержащийся в гранулах норадреналин находится в двух фондах или пулах (запасных формах) — стабильном или резервном (85–90%) и лабильном, мобилизуемом в синаптическую щель при передаче возбуждения. Норадреналин лабильного фонда в случае необходимости медленно пополняется из стабильного пула. Пополнение запасов норадреналина, кроме процессов синтеза, осуществляется мощным обратным его захватом из синаптической щели пресинаптической мембраной (до 50% выделенного в синаптическую щель количества), после чего захваченный медиатор частично поступает в пузырьки, а не попавший в пузырьки — разрушается ферментом моноаминоксидазой (МАО).

Освобождение медиатора в синаптическую щель происходит квантами под влиянием импульса возбуждения, при этом число квантов пропорционально частоте нервных импульсов. Процесс высвобождения медиатора протекает с помощью экзоцитоза и является Са-зависимым. Выделение норадреналина в синаптическую щель регулируется несколькими специальными механизмами: 1) связывание норадреналина в синаптической щели с альфа-2-адренорецепторами пресинаптической мембраны (рис.3.10), что играет роль отрицательной обратной связи и угнетает освобождение медиатора; 2) связывание норадреналина с пресинаптическими бета-адренорецепторами, что играет роль положительной обратной связи и усиливает освобождение медиатора.

При этом, если порции освобождающегося норадреналина небольшие, то медиатор взаимодействует с бета-адренорецепторами, что повышает его освобождение, а при высоких концентрациях медиатор связывается с альфа-2-адренорецептором, что подавляет его дальнейшее освобождение; 3) образование клетками эффектора и выделение в синаптическую щель простагландинов группы Е, подавляющих освобождение медиатора через пресинаптическую мембрану; 4) поступление в синаптическую щель адренергического синапса из рядом расположенного холинергического синапса ацетилхолина, связывающегося с М-холинорецептором пресинаптической мембраны и вызывающего подавление высвобождение норадреналина.

Судьба выделившегося в синаптическую щель медиатора зависит от четырех процессов: 1) связывания с рецепторами пост- и пресинаптических мембран, 2) обратного захвата пресинаптической мембраной, 3) разрушения в области рецепторов постсинаптической мембраны с помощью фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), 4) диффузии из синаптической щели в кровоток, откуда норадреналин активно захватывается клетками многих тканей.

Диффундируя к постсинаптической мембране, норадреналин связывается с находящимися на ней адренорецепторами двух типов — *альфа-1* и *бета* (рис.3.10), образуя медиатор-рецепторный комплекс. Количество альфа-1 и бета-адренорецепторов в различных тканях неодинаково, например, в гладких мышцах артериальных сосудов внутренних органов преобладают альфа-адренорецепторы, а

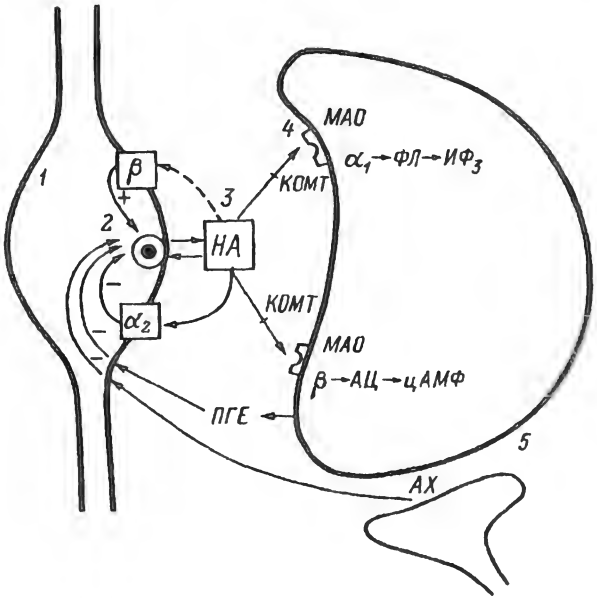



**Рис.3.10.** Симпатический синапс и его регуляция.
1 — синаптическая везикула, 2 — синаптический пузырек, 3 — синаптическая щель, 4 — постсинаптическая мембрана эффекторной клетки, 5 — рядом расположенный холинергический синапс. НА — норадреналин, МАО — моноаминоксидаза, КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза (разрушающие норадреналин ферменты). ФЛ-ИФ — система вторичных посредников: фосфолипаза С-инозитол-3-фосфат; АЦ-цАМФ — система вторичных посредников: аденилатциклаза-циклический аденозинмонофосфат; $\alpha_1$, $\alpha_2$, $\beta$ — адренорецепторы. (+) — стимуляция освбождения медиатора, (-) — подавление освобождения медиатора.

в клетках миокарда — бета-адренорецепторы. Активация медиатором альфа-1-адренорецепторов приводит к деполяризации и формированию ВПСП, более полого, низкоамплитудного и длительного, чем ВПСП нервных клеток и ПКП скелетных мышц. Стимуляция альфа-адренорецепторов вызывает также сдвиг метаболизма в мембране клеток и образование специфических молекул, называемых *вторичными посредниками медиаторного эффекта*. Вторичными посредниками стимуляции альфа-адренорецепторов являются инозитол-3-фосфат и ионизированный кальций. Более подробно системы вторичных посредников будут рассмотрены в разделе, посвященном гуморальной регуляции функций.

*Бета-адренорецепторы*, также как и альфа-, делят на 2 подтипа: *бета-1* и *бета-2*. Бета-1-адренорецепторы находятся в сердечной мышце и их стимуляция обеспечивает активацию основных физиологических свойств миокарда (автоматии, возбудимости, проводимости и сократимости). Бета-2-адренорецепторы расположены в

гладких мышцах артериальных сосудов, особенно скелетных мышц, коронарных артерий, бронхов, матки, мочевого пузыря и их стимуляция вызывает тормозной эффект в виде расслабления гладких мышц. Хотя при этом и происходит гиперполяризация постсинаптической мембраны, выявить ТПСП не удается из-за очень медленного процесса и крайне низких амплитуд гиперполяризации. Стимуляция бета-адренорецепторов приводит в действие другую систему вторичных посредников — аденилатциклаза-цАМФ, причем считается, что бета-адренорецептор либо связан с аденилатциклазой, либо вообще является этим белком-ферментом.

Симпатическая нервная система является важнейшим регулятором обмена веществ в организме. С метаболическими эффектами симпатической нервной системы связано ее ***трофическое действие*** на ткани. Классическим экспериментальным подтверждением трофического влияния симпатической нервной системы является феномен Орбели-Гинецинского, суть которого состоит в следующем. Регистрируется амплитуда сокращений икроножной мышцы лягушки при раздражении иннервирующих ее передних корешков спинного мозга. Постепенно развивается утомление и амплитуда сокращений падает. Если в этот момент произвести раздражение симпатического пограничного ствола в этой области, то амплитуда сокращений восстанавливается, т.е. утомление исчезает.

***Парасимпатические постганглионарные или периферические синапсы*** используют в качестве медиатора ацетилхолин, который находится в аксоплазме и синаптических пузырьках пресинаптических терминалей в трех основных пулах или фондах. Это, во-первых, стабильный, прочно связанный с белком, не готовый к освобождению пул медиатора; во-вторых, мобилизационный, менее прочно связанный и пригодный к освобождению, пул; в-третьих, готовый к освобождению спонтанно или активно выделяемый пул. В пресинаптическом окончании постоянно происходит перемещение пулов с целью пополнения активного пула, причем этот процесс осуществляется и путем продвижения синаптических пузырьков к пресинаптической мембране, так как медиатор активного пула содержится в тех пузырьках, которые непосредственно прилежат к мембране. Освобождение медиатора происходит квантами, спонтанное выделение единичных квантов сменяется активным при поступлении импульсов возбуждения, деполяризующих пресинаптическую мембрану. Процесс освобождения квантов медиатора, также как и в других синапсах, является кальций-зависимым.

Регуляция освобождения ацетилхолина в синаптическую щель обеспечивается следующими механизмами: 1) связыванием ацетилхолина с М-холинорецепторами пресинаптической мембраны, что оказывает тормозящее влияние на выход ацетилхолина — отрицательная обратная связь; 2) связыванием ацетилхолина с Н-холинорецептором, что усиливает освобождение медиатора — положительная обратная связь; 3) поступлением в синаптическую щель парасимпатического синапса норадреналина из рядом располагающегося симпатического синапса, что оказывает тормозной эффект на освобождение ацетилхолина

(рис.3.11); 4) выделением в синаптическую щель под влиянием ацетилхолина из постсинаптической клетки большого числа молекул АТФ, которые связываются с пуринергическими рецепторами пресинаптической мембраны и подавляют освобождение медиатора — механизм, получивший название ***ретро-ингибирование.***

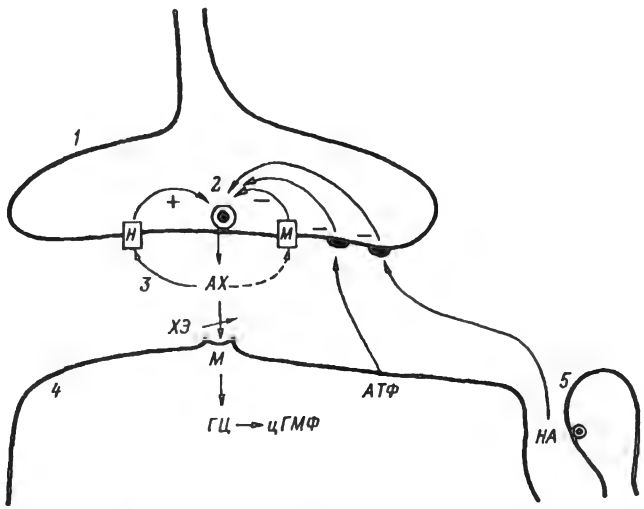



**Рис.3.11.** Парасимпатический синапс и его регуляция.
1 — пресинаптическое окончание, 2 — синаптический пузырек, 3 — синаптическая щель с квантами ацетилхолина (АХ), 4 — постсинаптическая мембрана эффекторной клетки, 5 — рядом расположенный адренергический синапс. М — мускариновый холинорецептор, Н — никотиновый холинорецептор, ХЭ — холинэстераза, ГЦ-цГМФ — система вторичного посредника: гуанилатциклаза — циклический гуанозинмонофосфат, НА — норадреналин, (+) — стимуляция освобождения медиатора, (-) — подавление освобождения медиатора.

Выделившийся в синаптическую щель ацетилхолин удаляется из нее несколькими путями. Во-первых, часть медиатора связывается с холинорецепторами пост- и пресинаптической мембраны; во-вторых, медиатор разрушается ацетилхолинэстеразой с образованием холина и уксусной кислоты, которые подвергаются обратному захвату пресинаптической мембраной и вновь используются для синтеза ацетилхолина; в-третьих, медиатор путем диффузии выносится в межклеточное пространство и кровь, причем этот процесс происходит после связывания медиатора с рецептором. При удалении медиатора последним путем инактивируется почти половина выделившегося ацетилхолина.

На постсинаптической мембране ацетилхолин связывается с холинорецепторами, относящимися к М (мускариночувствительному) типу. Образование на мембране медиатор-рецепторного комплекса приво-

дит к общим для разных видов клеток реакциям: во-первых, к активации рецепторуправляемых ионных каналов и изменению заряда мембраны; во-вторых, к активации систем вторичных посредников в клетках. В гладкомышечных и секреторных клетках желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и мочеточника, бронхов, коронарных и легочных сосудов комплекс ацетилхолин-М-холинорецептор активирует Na-каналы, приводит к деполяризации и формированию ВПСП, вследствие чего клетки возбуждаются и происходит сокращение гладких мышц или секреция пищеварительных соков. Этому же эффекту способствует активация вторичных посредников — инозитол-три-фосфата и ионизированного кальция. В то же время в клетках проводящей системы сердца, гладких мышцах сосудов половых органов комплекс ацетилхолин-М-холинорецептор активирует К-каналы и выходящий ток К+, приводя к гиперполяризации и тормозным эффектам — снижению автоматии, проводимости и возбудимости в миокарде, расширению артерий половых органов. Одновременно в этих клетках активируется система вторичных посредников — гуанилатциклаза-циклический гуанозинмонофосфат. Разнонаправленность эффектов парасимпатической регуляции при образовании на мембранах разных клеток комплекса ацетилхолин-М-холинорецептор дает основание предполагать наличие на постсинаптической мембране постганглионарных синапсов двух типов М-холинорецепторов, подобно типам адренорецепторов описанным выше. Вместе с тем, все М-холинорецепторы блокируются атропином, что снимает как парасимпатическую стимуляцию сокращения гладких мышц, так и парасимпатическое торможение деятельности сердца.

Эффективность синаптической передачи зависит от количества активных рецепторов на постсинаптической мембране, что отражает функции эффекторной клетки, синтезирующей мембранные рецепторы. Клетка эффектора регулирует число мембранных рецепторов в зависимости от интенсивности работы синапса, т.е. выделения в нем медиатора. Так, при перерезке вегетативного нерва (прекращении выделения медиатора) чувствительность иннервируемой им ткани к соответствующему медиатору возрастает из-за увеличения числа мембранных рецепторов, способных связывать медиатор. Повышение чувствительности денервированных структур или сенситизация ткани является примером саморегуляции на уровне эффектора.

**Взаимосвязи симпатической и парасимпатической регуляции функций.** Поскольку большинство эффектов симпатической и парасимпатической нервной регуляции являются противоположными (табл.3.2), их взаимоотношения характеризуют иногда как *антагонистические*. Вместе с тем, существующие взаимосвязи между высшими вегетативными центрами и даже на уровне постганглионарных синапсов в тканях, получающих двойную иннервацию, позволяют применять понятие о реципрокной регуляции. Примером реципрокных взаимоотношений на уровне эффектора является *акцентированный антагонизм* или взаимоусиливающее противодействие.

**Таблица 3.2** Основные симпатические и парасимпатические эффекты

| Органы | Симпатические эффекты | Тип адренорецептора | Парасимпатические эффекты |
|---|---|---|---|
| ***Артерии:*** | | | |
| внутр.органов | Констрикция | альфа | нет |
| кожи | Констрикция | альфа | нет |
| коронарные | Дилатация | бета | Констрикция |
| легких | Дилатация | бета | Констрикция |
| мозга | Констрикция | альфа | Дилатация |
| половых органов | Констрикция | альфа | Дилатация |
| скелетных мышц | Дилатация | бета | нет |
| ***Бронхи*** | Расширение | бета | Спазм |
| ***Гладкие мышцы:*** | | | |
| желудка и кишечника | Ослабление моторики | альфа и бета | Усиление моторики |
| мочевого пузыря | Расслабление | бета | Сокращение |
| мочеточника | Расслабление | бета | Сокращение |
| пиломоторные | Сокращение | альфа | нет |
| расширяющ.зрачок | Сокращение (мидриаз) | альфа | нет |
| ресничные | Расслабление | бета | Сокращение |
| сфинктеров: | | | |
| желудка и кишечника | Сокращение | альфа | Расслабление |
| зрачка | нет | — | Сокращение (миоз) |
| мочевого пузыря | Сокращение | альфа | Расслабление |
| цилиарная | Расслабление | бета | Сокращение (аккомодация) |
| ***Железы:*** | | | |
| слюнные | Секреция | альфа | Секреция |
| слезные | нет | — | Секреция |
| пищеварительные | Торможение | альфа | Секреция |
| потовые | Секреция | холино! | нет |
| ***Жировые клетки*** | Липолиз | бета | нет |
| ***Матка беременная*** | Сокращение | альфа | нет |
| ***Основной обмен*** | Повышение | бета | нет |
| ***Печень*** | Гликогенолиз | бета | нет |
| | Глюконеогенез | бета | нет |
| ***Половой член*** | Эякуляция | альфа | Эрекция |
| ***Сердце:*** | | | |
| возбудимость | Повышение | бета | почти нет |
| проводимость | Повышение | бета | Уменьшение |
| частота ритма | Повышение | бета | Уменьшение |
| сила сокращений | Повышение | бета | Уменьшение (для предсердий) |

Так, благодаря близкому расположению симпатических и парасимпатических синапсов на клетках миокарда, происходит взаимодействие между ними как на уровне пресинаптических, так и постсинаптических мембран. ***Пресинаптический тип*** взаимодействия заключается в подавлении через рецепторы пресинаптической мембраны медиатором одной системы выделения медиатора другой системы. На ***постсинаптическом уровне*** взаимодействие осуществляется за счет вторичных посредников цАМФ, цГМФ и кальция. Проявляется акцентированный антагонизм на уровне миокарда тем, что тормозной эффект одного и того же уровня парасимпатической активности, например, замедление сердечного ритма, тем сильнее, чем выше уровень симпатической активности, т.е. частота ритма.

Однако, взаимодействие парасимпатической и симпатической нервной системы может быть не только по типу антагонизма, но и ***синергизма***. Так, например оба отдела вызывают повышение слюноотделения. Наиболее ярко синергизм проявляется во влиянии на трофику тканей. Вообще, повышение тонуса одного отдела вегетативной нервной системы обычно вызывает прирост активности и другого отдела. Взаимодействие двух отделов проявляется и при реализации адаптивных реакций, когда симпатическая нервная система обеспечивает быструю "аварийную" мобилизацию энергетических ресурсов и активирует функциональные ответы на раздражители, а парасимпатическая — корригирует и поддерживает гомеостаз, обеспечивая резервы для аварийной регуляции. Поэтому считается, что симпатические влияния обеспечивают ***эрготропную*** регуляцию приспособления, а парасимпатические — ***трофотропную*** регуляцию.

**Виды вегетативных рефлексов.** *Вегетативные рефлексы* по характеру взаимосвязей афферентного и эфферентного звеньев, а также внутрицентральных взаимоотношений принято подразделять на: 1) ***висцеро-висцеральные,*** когда и афферентное и эфферентное звенья, т.е. начало и эффект рефлекса относятся к внутренним органам или внутренней среде (гастро-дуоденальный, гастро-кардиальный, ангио-кардиальные и т.п.); 2) ***висцеро-соматические,*** когда начинающийся раздражением интероцепторов рефлекс за счет ассоциативных связей нервных центров реализуется в виде соматического эффекта. Например, при раздражении хеморецепторов каротидного синуса избытком углекислоты усиливается деятельность дыхательных межреберных мышц и дыхание учащается; 3) ***висцеро-сенсорные*** — изменение сенсорной информации от экстероцепторов при раздражении интероцепторов. Например, при кислородном голодании миокарда имеют место так называемые отраженные боли в участках кожи (зоны Хеда), получающих сенсорные проводники из тех же сегментов спинного мозга; 4) ***сомато-висцеральные,*** когда при раздражении афферентных входов соматического рефлекса реализуется вегетативный рефлекс. Например, при термическом раздражении кожи расширяются кожные сосуды и суживаются сосуды органов брюшной полости. К сомато-вегетативным рефлексам относится и рефлекс Ашнера-Даньини — урежение пульса при надавливании на глазные яблоки.

Вегетативные рефлексы подразделяют также на ***сегментарные***, т.е. реализуемые спинным мозгом и стволовыми структурами головного мозга, и ***надсегментарные***, реализация которых обеспечивается высшими центрами вегетативной регуляции, расположенными в надсегментарных структурах головного мозга.

**Высшие центры вегетативной регуляции.** Помимо описанных в начале раздела торако-люмбальных и кранио-сакральных центров замыкания вегетативных рефлексов, в структурах головного мозга имеется большое количество иерархически взаимосвязанных образований, меняющих вегетативную нервную деятельность в зависимости от потребностей организма. Выделяют три физиологических уровня центральной регуляции вегетативных рефлексов.

Первый из этих уровней регуляции обеспечивает ***интеграцию симпатических и парасимпатических рефлексов*** с целью поддержания вегетативного гомеостазиса при отсутствии сильных возмущающих воздействий внешней среды и двигательной активности. Этот базальный уровень интеграции обеспечивается центрами, расположенными в области ствола мозга и гипоталамуса. В стволовых отделах головного мозга располагаются сердечно-сосудистый и дыхательный центры, центры глотания, слюноотделения, чихания, рвоты и т.п.

Главным центром интеграции вегетативных функций считается ***гипоталамус***, где располагается более 40 пар ядер, обеспечивающих регуляцию большинства висцеральных функций. Структуры гипоталамуса трудно делить на симпатические и парасимпатические, поскольку каждая из них меняет соотношение активности этих отделов вегетативной нервной системы. Тем не менее, заднегипоталамические ядра считаются центрами симпатического контроля, поскольку их раздражение вызывает типичные для возбуждения симпатического отдела эффекты — повышение артериального давления, учащение сердцебиений, повышение сахара в крови и пр. Переднегипоталамические ядра относят к центрам парасимпатического контроля, поскольку их раздражение вызывает снижение системного давления крови, замедление сердечного ритма, усиление перистальтики кишечника. Ядра средней части гипоталамуса (латеральные и вентромедиальные) регулируют аппетит и пищевое поведение. Раздражение ядер заднего и среднего гипоталамуса вызывает агрессивное поведение или эмоции удовольствия. Нервные клетки гипоталамуса регулируют функцию желез внутренней секреции и практически все виды обмена веществ.

Второй уровень — обеспечивает ***координацию соматических и вегетативных рефлекторных актов,*** т.е. связей и отношений организма с внешней средой с соответствующим их вегетативным обеспечением за счет внутренних процессов жизнедеятельности. Этот уровень интеграции реализует огромное количество сопряженных сомато-вегетативных рефлексов, осуществление которых координируется центрами ствола мозга, среднего мозга и ретикулярной формации, мозжечка и лимбической системы. На уровне ствола, например, локализуются вестибулярные ядра, получающие информацию от ре-

цепторов внутреннего уха и обеспечивающие регуляцию тонуса скелетных мышц и позы тела при одновременном изменении их кровоснабжения. В ядрах ретикулярной формации располагаются нейроны, обеспечивающие координацию вегетативной регуляции пищеварения, выделения, дыхания и кровообращения. Структуры лимбической системы, принимающие участие в организации мотиваций и эмоционального поведения, обеспечивают и соответствующие вегетативные компоненты эмоций, например, учащение сердечного ритма, бледность кожи из-за спазма сосудов при гневе, повышенное потоотделение при страхе и т.п.

Наконец, третий уровень — реализует ***вегетативное обеспечение произвольной деятельности, физического и умственного труда, поведения человека.*** Центры этого уровня интеграции локализованы в различных отделах коры больших полушарий. Благодаря многочисленным синаптическим связям и широкой сети ассоциативных нейронов, афферентная информация от интероцепторов поступает и в кору больших полушарий, что позволяет вырабатывать условные рефлексы с изменением висцеральных функций. Хотя произвольное изменение висцеральных функций удается не каждому человеку, тем не менее при гипнотическом внушении подобная возможность реализуется почти у всех. С помощью особых способов тренировки способностью произвольно "управлять" деятельностью внутренних органов, например резко замедлять частоту сердечного ритма, пользуются йоги. Кора больших полушарий, как высший уровень иерархической организации центров вегетативной регуляции, подчиняет и корригирует деятельность двух других уровней интеграции.

## 3.4. Местная гуморальная саморегуляция.

***Местная регуляция*** обеспечивается тремя основными способами (рис.3.12), в основе которых лежит передача химических сигналов в пределах одной ткани или органа с помощью креаторных связей клеток, простейших метаболитов и более сложных продуктов обмена — биологически активных веществ.

Понятие ***креаторные связи*** обозначает обмен между клетками макромолекулами, несущими информацию, необходимую для направленного регулирования внутриклеточного синтеза определенных молекул белка и других процессов с целью объединения клеток в ткань, обеспечения дифференцировки, роста и развития и, в конечном счете, функционирования отдельных клеток ткани как единой многоклеточной системы. Межклеточное взаимодействие через микроокружение клеток является одним из наиболее эволюционно старых способов регуляции, возникших с появлением многоклеточных организмов. Среди веществ, обеспечивающих креаторные связи можно назвать кейлоны или халоны — простые белки или гликопротеиды, подавляющие деление клеток и синтез ДНК. Нарушение креаторных связей может лежать в основе ряда заболеваний, таких, например, как опухолевый рост, а также играть роль в процессе старения.

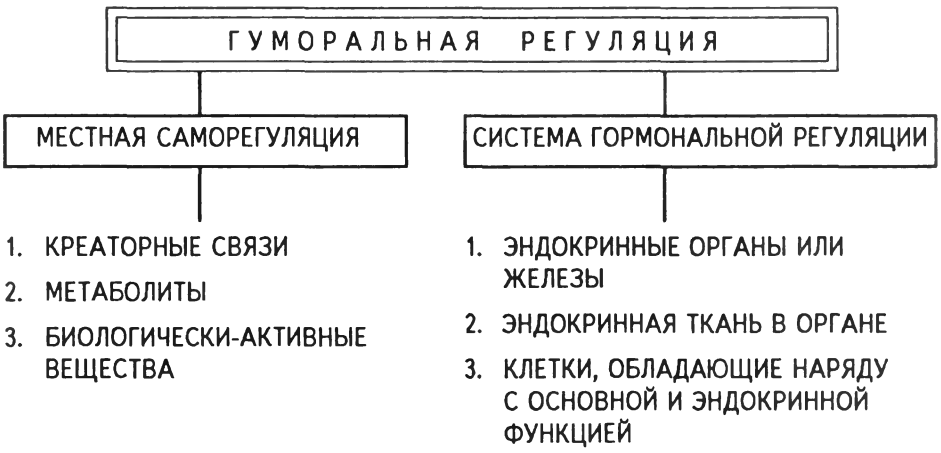



**Рис.3.12.** Виды гуморальной регуляции.

Простейшие ***метаболиты*** выступают как регуляторы обменных процессов и функции органов по принципу обратной связи. Например, образование избытка метаболитов с кислотными свойствами (молочной кислоты, пировиноградной кислоты) при интенсивной деятельности мышц, создающей относительный дефицит кислорода, активирует метаболические пути их использования, ведет к расширению артериол и прекапилляров для увеличения притока крови и кислорода. В то же время сократительная способность мышц ослабевает. Регуляторные эффекты метаболитов неспецифичны.

Метаболиты более сложного химического строения носят название ***биологически активных веществ*** или тканевых "гормонов". К их числу относят, например, биогенные амины (гистамин, серотонин), кинины и простагландины. Эти вещества оказывают регулирующее влияние на функции клеток и ткани в целом, за счет изменения их биофизических свойств (проницаемости мембран, величины мембранного заряда и т.п.), процессов обеспечения функции — энергетического обмена, клеточной рецепции, ферментативных реакций, образования вторичных посредников и сдвигов кровоснабжения ткани. Биологически активные вещества меняют чувствительность клеток (количество и сродство клеточных химических рецепторов) к нервным и гормональным влияниям, почему их называют также модуляторами регуляторных сигналов. Образуясь преимущественно в тканях, большинство биологически активных веществ может проникать из клеточной микросреды в кровь, а некоторые (кинины) даже образовываться из предшественников в самой плазме крови. Таким образом, наряду с основным местным регуляторным действием, эти вещества способны оказывать и региональное регуляторное влияние и даже генерализованные эффекты, подобно гормонам. Однако, образование этих веществ, в отличие от гормонов, осуществляется неспециализированными клетками.

Биологически активные вещества реализуют свои регуляторные эффекты на клетки, подобно медиаторам и гормонам, через специализированные химические клеточные рецепторы мембран, причем для некоторых из них (гистамин), описаны два типа мембранных рецепторов (Н–1 и Н–2), реализующих разные эффекты.

## 3.5. Система гормональной регуляции.

Генерализованные специализированные эффекты гуморальной регуляции осуществляются с помощью особых химических регуляторов внутренней среды — гормонов. *Гормонами* называют химические вещества, образующиеся и выделяющиеся специализированными эндокринными клетками, тканями и органами во внутреннюю среду для регуляции обмена веществ и физиологических функций организма, гуморального обеспечения координации и интеграции процессов жизнедеятельности. Гормоны отличают от других биологически активных веществ, например, метаболитов и медиаторов, по двум основным критериям: 1) гормоны образуются специализированными эндокринными клетками; 2) гормоны оказывают свое влияние через внутреннюю среду на удаленные от секретирующей их ткани органы, то есть обладают дистантным действием.

Гормоны являются чрезвычайно высоко активными химическими регуляторами. Согласно расчетам 1 г адреналина способен активировать 100 миллионов сердец лягушки, 1 г фолликулина может вызвать течку у 10 миллионов кастрированных мышей, 1 г инсулина — снизить уровень глюкозы в крови у 125 тысяч кроликов. Гормоны оказывают выраженное влияние на эмоциональную сферу, интеллектуальную и физическую активность, выносливость организма, половое поведение.

*Эндокринные клетки*, образующие гормоны, получили свое название благодаря наличию у них специализированной функции внутренней секреции (*инкреции*), т.е. активного выведения образовавшихся информационных молекул — гормонов — во внутреннюю среду. Эти специализированные клетки образуют *эндокринную систему*, т.е. функциональное объединение всех инкреторных клеток организма. Считается, что гормональная регуляция осуществляется эндокринной системой. В это функциональное объединение входят следующие инкреторные образования (рис.3.13): 1) эндокринные органы или железы, основной и единственной функцией которых является синтез и внутренняя секреция гормонов, например, щитовидная железа или надпочечники; 2) эндокринная ткань в органе, т.е. скопление инкреторных клеток в органе, другие клеточные элементы которого обладают неэндокринными функциями (например, островки Лангерганса в поджелудочной железе, основная часть клеток которой образует пищеварительный сок); 3) клетки органов, обладающие кроме основной одновременно и эндокринной функцией (например, мышечные клетки предсердий наряду с сократительной функцией образуют и секретируют атриопептиды).

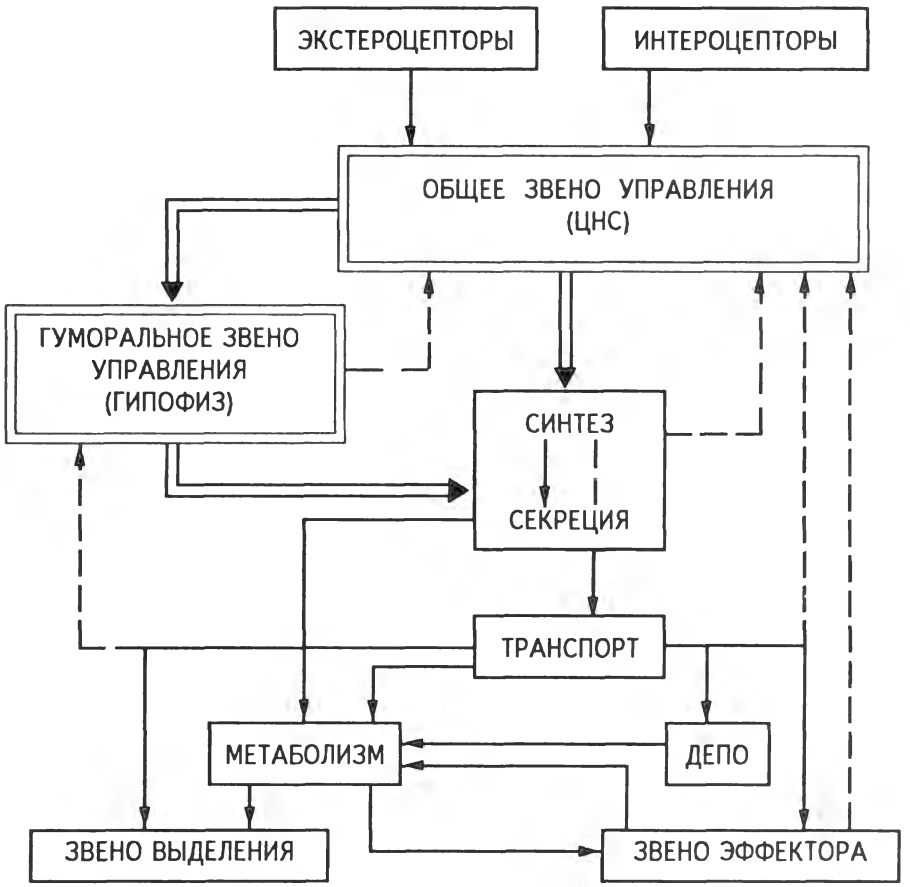



**Рис.3.13.** Звенья системы общей гуморальной регуляции.
Сплошные стрелки — прямые связи, штриховые — обратные связи.

Гормональная регуляция, как и любая система регуляции, имеет аппарат управления, каналы прямой и обратной передачи информации, сигналы, которыми информация передается, исполнительные органы или объекты управления. Эти элементы системы названы звеньями и составляют структурно-функциональную организацию системы гормональной регуляции.

**Общая характеристика звеньев гормональной системы регуляции.** ***Звенья управления.*** Как видно из представленной схемы (рис.3.13), управление деятельностью эндокринных клеток может осуществляться двумя путями. Первый из них реализуется структурами центральной нервной системы, непосредственно передающими нервные импульсы к эндокринным структурам, синтезирующим и секретирующим гормоны. Этот путь управления получил название ***нервного***, ***цереброгландулярного***

(мозг–железа) или ***парагипофизарного***, т.е. реализуемого мимо гипофиза. Так регулируется деятельность практически всех эндокринных клеток. Второй путь управления эндокринными клетками нервная система реализует через гипофиз, обозначаемый в этом случае как ***гуморальное*** звено управления; этот путь регуляции получил название ***церебропитуитарного*** (мозг–гипофиз) или ***гипофизарного***. Таким путем регулируется деятельность тех желез, для которых в гипофизе секретируются специальные тропные гормоны или тропины, например, щитовидная железа или кора надпочечников.

Основным путем управления деятельностью некоторых эндокринных клеток является ***местная саморегуляция*** за счет обратной связи (например, секреция сахаррегулирующих гормонов островками Лангерганса регулируется уровнем глюкозы в крови, секреция кальцийрегулирующих гормонов — паратирина и кальцитонина — уровнем кальция в крови), а звенья нейро–гуморального управления обеспечивают лишь усиление или ослабление эффекта местной саморегуляции.

Центральной для управления эндокринными функциями структурой нервной системы является ***гипоталамус***. Этот отдел осуществляет оба пути управления, т.е. и нервный, и гипофизарный. Управляющая функция гипоталамуса связана с наличием здесь групп нейронов, обладающих способностью синтезировать и секретировать специальные регуляторные пептиды — нейрогормоны. Таким образом, гипоталамус является одновременно и нервным, и эндокринным образованием, играя ключевую роль в интеграции нервных и гуморальных механизмов регуляции, осуществляя нейро–гуморальное управление функциями. Свойство нейронов гипоталамуса синтезировать и секретировать регуляторные пептиды получило название ***нейросекреция***. В принципе, этим свойством обладают все нервные клетки, поскольку нейроны транспортируют синтезированные в них белки, ферменты и другие молекулы с помощью аксонального тока. У нейронов гипоталамуса эта способность приобрела специфические свойства.

Нейросекрет, образующийся в соме гипоталамического нейрона, хранится в виде гранул и путем аксонального транспорта переносится в структуры мозга, ликвор или гипофиз. Соответственно, в гипоталамусе можно выделить четыре нейроэндокринные системы.

1. ***Гипоталамо–экстрагипоталамная*** система представлена нейросекреторными клетками, аксоны которых уходят за пределы гипоталамуса в другие структуры головного мозга — таламус, лимбику, продолговатый мозг — и выделяют нейропептиды, выполняющие медиаторную и модуляторную роль: вазопрессин, эндогенные опиоиды, нейротензин, вещество Р, соматостатин, киоторфин и др.

2. ***Гипоталамо–аденогипофизарная*** (переднегипофизарная) система образована пептид– и моноаминергическими нейросекреторными клетками мелкоклеточных ядер заднего гипоталамуса. Аксоны этих клеток образуют контакты в области срединного возвышения на капиллярах (аксовазальные контакты) первичной сети портальной системы гипофиза, в которую и поступают нейропептиды, стимули–

рующие (либерины) или подавляющие (статины) синтез и секрецию тропных гормонов аденогипофиза. Таким образом, связь гипоталамуса с аденогипофизом осуществляется нейрогемальным путем (через кровь).

3. *Гипоталамо–метагипофизарная* (среднегипофизарная) система состоит из мезотоцин(окситоцин)ергических и адренергических нейросекреторных клеток, аксоны которых оканчиваются на границе передней и промежуточной доли гипофиза и транспортируют меланостатин и меланолиберин, которые являются фрагментами окситоцина.

4. *Гипоталамо–нейрогипофизарная* (заднегипофизарная) система представлена нейросекреторными клетками крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса — супраоптического и паравентрикулярного. Аксоны этих клеток опускаются в нейрогипофиз, по ним в заднюю долю гипофиза поступают и депонируются нейропептиды вазопрессин и окситоцин, связанные со специфическими белками нейрофизинами.

Гипоталамические нейропептиды в зависимости от места реализации эффекта делят на три группы: 1) висцерорецепторные нейрогормоны, обладающие преимущественным действием на висцеральные органы (вазопрессин, окситоцин), 2) нейрорецепторные нейрогормоны или нейромодуляторы и медиаторы, обладающие выраженными эффектами на функции нервной системы (эндорфины, энкефалины, нейротензин, вазопрессин, ангиотензин и др.), 3) аденогипофизрецепторные нейрогормоны, регулирующие деятельность железистых клеток аденогипофиза.

Общее звено управления включает кроме гипоталамуса и другие структуры центральной нервной системы, например, лимбическую систему, меняющие деятельность эндокринных клеток в зависимости от приспособительных потребностей организма при эмоциях и поведенческих актах.

Звенья общего и гуморального управления имеют многочисленные обратные связи, контролирующие процессы синтеза и секреции, уровень гормонов в крови и реализацию их эффектов в органах и тканях.

**Звено синтеза и секреции гормонов.** Особенности синтеза гормонов в эндокринных клетках зависят от химической структуры гормонов. По химической природе все гормоны подразделяют на три группы: 1) производные аминокислот — тиреоидные гормоны, адреналин, гормоны эпифиза; 2) пептидные гормоны, простые (протеины) и сложные (гликопротеиды) белки — гипоталамические нейропептиды, гормоны гипофиза, островкового аппарата поджелудочной железы, околощитовидных желез; 3) стероидные гормоны, образующиеся из холестерина гормоны коры надпочечников, половых желез, гормон почечного происхождения кальцитриол.

Синтез гормонов эндокринными клетками происходит непрерывно, его интенсивность зависит не только от регуляторных сигналов звена управления, но и от величины секреции. Известный в био-

химии принцип торможения синтеза конечным продуктом обуславливает подавление образования гормонов при сниженном их удалении из клеток и, напротив, активация секреции повышает синтез гормонов. Таким образом, звенья синтеза и секреции гормонов взаимосвязаны.

***Звено депонирования*** связано с синтезом и секрецией гормонов, поскольку гормоны обычно депонируются в тех же тканях, где образуются. Депонирование гормонов эндокринной тканью может осуществляться в специализированных гранулах (мозговое вещество надпочечников) или в специализированных структурах железы (коллоид фолликулов щитовидной железы). Гормоны депонируются в виде связанных форм с белками, макроэргическими фосфатами, нуклеопротеидами или металлами. Однако, некоторые гормоны могут депонироваться и в несекреторных тканях, клетками которых они захватываются из крови. Так, например, могут депонироваться катехоламины.

***Звено транспорта*** представлено жидкостями внутренней среды (кровью, лимфой, микроокружением клеток), где гормоны переносятся как в свободной, так и в связанной формах. Связывание гормонов обычно происходит с мембранами клеток (эритроциты, тромбоциты) и белками плазмы крови (см.главу 2), при этом активность таких связанных форм крайне низкая, поскольку они плохо проходят через гистогематические барьеры и не могут взаимодействовать со специфическими для них клеточными рецепторами. Свободные (т.е. несвязанные) формы гормонов являются активными, поскольку проходят через барьеры, взаимодействуют с мембранными рецепторами и вызывают физиологические эффекты. Вместе с тем, физико-химическая связь гормонов с клетками крови и белками плазмы является формой их депонирования во внутренней среде, поскольку удаление связанных гормонов во внешнюю среду через органы выделения затруднено, а при необходимости гормоны могут освобождаться из связанных форм, переходить в свободную активную форму и вызывать регуляторные эффекты без дополнительной активации их синтеза и секреции.

Транспорт гормонов обеспечивает механизмы обратной связи со звеном управления, поскольку содержащиеся в крови гормоны могут как прямо воздействовать на звено управления, например, гипоталамус или гипофиз, так и раздражать хеморецепторы сосудистого русла, что вызывает передачу информационных сигналов в гипоталамические ядра.

***Звено метаболизма*** гормонов играет роль не только в процессах разрушения образовавшихся гормонов, что важно для уменьшения числа информационных молекул и ослабления их регуляторного эффекта. Метаболические превращения гормонов приводят к образованию новых информационных молекул с отличающимися от основного гормона свойствами, метаболическими и физиологическими эффектами. Метаболизм гормонов осуществляется под влиянием ферментов в самих эндокринных тканях, печени, почках и в тканях-эффекторах. Образование при метаболизме гормонов новых информационных молекул в тканях-эффекторах обеспечивает в них

реализацию и новых биохимических и физиологических эффектов. Так, например, продукты окислительного дезаминирования катехоламинов активируют дихотомический путь окисления углеводов; деиодирование тироксина в тканях ведет к образованию триодтиронина, обладающего значительно более сильным физиологическим эффектом; метаболизм аланиновой боковой цепи тиреоидных гормонов приводит к образованию тироуксусных кислот с более выраженным эффектом на энергетический обмен клеток. В то же время снижение метаболической деградации молекул гормонов в печени влечет за собой избыточный эффект гормонов на ткани, несмотря на то, что эндокринные клетки не повышают секреции гормонов. Многие метаболиты гормонов выделяются из организма с мочой и их концентрации в моче исследуются для оценки функции железы.

*Звено выделения* представлено в организме почками, потовыми железами, слюнными железами, желчью и пищеварительными соками. Выведение информационных молекул гормонов и их метаболитов из крови происходит в наибольшей степени через почки с мочой. Выделение гормонов, наряду с депонированием и метаболическим разрушением, защищает организм от избыточности гормональных эффектов.

Реализация биохимических и физиологических эффектов гормональной регуляции осуществляется в *звене эффектора*. Поступая через жидкую внутреннюю среду к клеткам эффекторов, гормоны связываются на клеточной мембране со специфическими для них клеточными рецепторами, "узнающими" соответствующий гормон. В связи с этим, влияния гормонов не диффузные, предназначенные всем клеткам организма, а строго специфичные, адресованные конкретным клеткам, содержащим рецепторы к определенному гормону. В связи с этим и чувствительность разных тканей к гормональному регулирующему воздействию неодинакова. Это определяется наличием и количеством специфических рецепторов. Ткани, имеющие большое количество рецепторов с высоким сродством к определенному гормону, называют *тканями-* или *органами-мишенями* этого гормона.

**Виды, пути и механизмы действия гормонов.** Различают пять видов действия гормонов на ткани-мишени: метаболическое, морфогенетическое, кинетическое, корригирующее и реактогенное.

*Метаболическое действие* гормонов — вызывает изменение обмена веществ в тканях. Оно происходит за счет трех основных гормональных влияний. Во-первых, гормоны меняют проницаемость мембран клетки и органоидов, что изменяет условия мембранного транспорта субстратов, ферментов, ионов и метаболитов и, соответственно, все виды метаболизма. Во-вторых, гормоны меняют активность ферментов в клетке, приводя к изменению их структуры и конфигурации, облегчая связи с кофакторами, уменьшая или увеличивая интенсивность распада ферментных молекул, стимулируя или подавляя активацию проферментов. В-третьих, гормоны изменяют синтез ферментов, индуцируя или подавляя их образование за счет

влияния на генетический аппарат ядра клетки, как прямо вмешиваясь в процессы синтеза нуклеиновых кислот и белка, так и опосредованно через энергетическое и субстратно-ферментное обеспечение этих процессов. Сдвиги метаболизма, вызываемые гормонами, лежат в основе изменения функции клеток, ткани или органа.

*Морфогенетическое действие* — влияние гормонов на процессы формообразования, дифференцировки и роста структурных элементов. Осуществляются эти процессы за счет изменений генетического аппарата клетки и обмена веществ. Примерами может служить влияние соматотропина на рост тела и внутренних органов, половых гормонов — на развитие вторичных половых признаков.

*Кинетическое действие* — способность гормонов запускать деятельность эффектора, включать реализацию определенной функции. Например, окситоцин вызывает сокращение мускулатуры матки, адреналин запускает распад гликогена в печени и выход глюкозы в кровь, вазопрессин включает обратное всасывание воды в собирательных трубочках нефрона, без него не происходящее.

*Корригирующее действие* — изменение деятельности органов или процессов, которые происходят и в отсутствие гормона. Примером корригирующего действия гормонов является влияние адреналина на частоту сердечных сокращений, активация окислительных процессов тироксином, уменьшение обратного всасывания ионов калия в почках под влиянием альдостерона. Разновидностью корригирующего действия является нормализующий эффект гормонов, когда их влияние направлено на восстановление измененного или даже нарушенного процесса. Например, при исходном превалировании анаболических процессов белкового обмена глюкокортикоиды вызывают катаболический эффект, но если исходно преобладает распад белков, глюкокортикоиды стимулируют их синтез.

В более широком плане зависимость величины и направленности эффекта гормона от имеющихся перед его действием особенностей метаболизма или функции определяется ***правилом исходного состояния,*** описанном в начале главы. Правило исходного состояния показывает, что гормональный эффект зависит не только от количества и свойств молекул гормона, но и от реактивности эффектора, определяемой числом и свойствами мембранных рецепторов к гормону. Реактивностью в рассматриваемом контексте называют способность эффектора реагировать определенной величиной и направленностью ответа на действие конкретного химического регулятора.

*Реактогенное действие* гормонов — способность гормона менять реактивность ткани к действию того же гормона, других гормонов или медиаторов нервных импульсов. Так, например, кальцийрегулирующие гормоны снижают чувствительность дистальных отделов нефрона к действию вазопрессина, фолликулин усиливает действие прогестерона на слизистую оболочку матки, тиреоидные гормоны усиливают эффекты катехоламинов. Разновидностью реактогенного действия гормонов является ***пермиссивное*** действие, означающее способность одного гормона давать возможность реализоваться эффекту другого гормона. Так, например, глюкокортикоиды обладают пер-

миссивным действием по отношению к катехоламинам, т.е. для реализации эффектов адреналина необходимо присутствие малых количеств кортизола, инсулин обладает пермиссивным действием для соматотропина (гормона роста) и др. Особенностью гормональной регуляции является то, что реактогенное действие гормоны могут реализовать не только в тканях — мишенях, где концентрация рецепторов к ним высока, но и в других тканях и органах, имеющих единичные рецепторы к гормону.

***Пути действия*** гормонов рассматриваются в виде двух альтернативных возможностей: 1) действия гормона с поверхности клеточной мембраны после связывания со специфическим мембранным рецептором и запуска тем самым цепочки биохимических превращений в мембране и цитоплазме (эффекты пептидных гормонов и катехоламинов); 2) действия гормона путем проникновения через мембрану и связывания с рецептором цитоплазмы, после чего гормон–рецепторный комплекс проникает в ядро и органоиды клетки, где и реализует свой регуляторный эффект (стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы). Считается, что функция распознавания предназначенного определенным клеткам специфического гормонального сигнала у всех клеток для всех гормонов осуществляется мембранным рецептором, а после связывания гормона с соответствующим ему рецептором, дальнейшая роль гормон–рецепторного комплекса для пептидных и стероидных гормонов различна.

У ***пептидных***, ***белковых*** гормонов и ***катехоламинов*** гормон–рецепторный комплекс приводит к активации мембранных ферментов и образованию различных ***вторичных посредников*** гормонального регуляторного эффекта, реализующих свое действие в цитоплазме, органоидах и ядре клетки. Известны четыре системы вторичных посредников: 1) аденилатциклаза — циклический аденозин–моно–фосфат (цАМФ); 2) гуанилатциклаза — циклический гуанозин–моно–фосфат (цГМФ); 3) фосфолипаза С — инозитол–три–фосфат (ИФз); 4) ионизированный кальций.

*1. **Система аденилатциклаза–цАМФ*** (рис.3.14). Мембранный фермент аденилатциклаза может находиться в двух формах — активированной и неактивированной. Активация аденилатциклазы происходит под влиянием гормон–рецепторного комплекса, образование которого приводит к связыванию гуанилового нуклеотида (ГТФ) с особым регуляторным стимулирующим белком (GS–белок), после чего GS–белок вызывает присоединение Mg к аденилатциклазе и ее активацию. Так действуют активирующие аденилатциклазу гормоны — глюкагон, тиротропин, паратирин, вазопрессин (через V–2–рецепторы), гонадотропин и др. Ряд гормонов, напротив, подавляет аденилатциклазу — соматостатин, ангиотензин–II и др. Гормон–рецепторные комплексы этих гормонов взаимодействуют в мембране клетки с другим регуляторным ингибирующим белком (GI–белок), который вызывает гидролиз ГТФ до ГДФ и, соответственно, подавление активности аденилатциклазы. Адреналин через бета–адренорецепторы активирует аденилатциклазу, а через альфа–1–адренорецепторы ее подавляет.

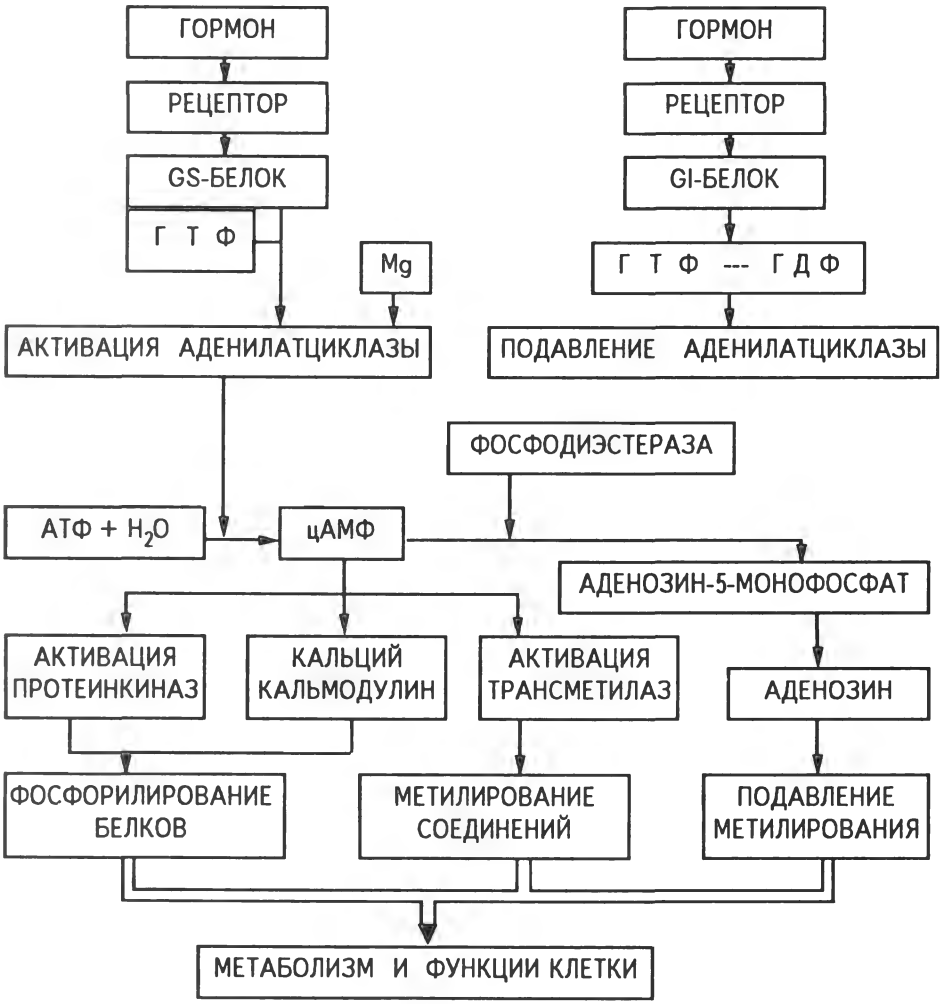



**Рис.3.14.** Механизм опосредования гормонального стимула системой аденилатциклаза–цАМФ. Пояснения в тексте.

Под влиянием аденилатциклазы из АТФ синтезируется цАМФ, вызывающий активацию двух типов протеинкиназ в цитоплазме клетки, ведущих к фосфорилированию многочисленных внутриклеточных белков. Это меняет проницаемость мембран, активность и количество ферментов, т.е. вызывает типичные для гормона метаболические и, соответственно, функциональные сдвиги. В табл.3.3 приведены основные эффекты активации цАМФ–зависимых протеинкиназ.

**Таблица 3.3** Основные эффекты фосфорилирования белков клетки цАМФ–зависимой протеинкиназой

| Виды белков | Эффекты фосфорилирования |
|---|---|
| Компоненты мембраны | Изменения проницаемости |
| Ферменты, лимитирующие скорость метаболического процесса | Активация или подавление |
| Белки рибосом | Активирование или подавление трансляции |
| Ядерные белки | Активирование или подавление транскрипции |
| Белки микротрубочек | Секреторный, двигательный эффекты или изменение конфигурации клетки |

Кроме активации протеинкиназ внутриклеточные эффекты цАМФ реализуются также через три других механизма: систему кальций–кальмодулин, трансметилазную систему и аденозин–5–монофосфат — аденозин. О роли системы кальций–кальмодулин будет сказано ниже. Трансметилазная система обеспечивает метилирование ДНК, всех типов РНК, белков хроматина и мембран, ряда гормонов на уровне тканей, фосфолипидов мембран. Это способствует реализации многих гормональных влияний на процессы пролиферации, дифференцировки, состояние проницаемости мембран и свойства их ионных каналов и, что важно подчеркнуть особо, влияет на доступность мембранных рецепторных белков молекулам гормонов.

Прекращение гормонального эффекта, реализуемого через систему аденилатциклаза–цАМФ, осуществляется с помощью специального фермента фосфодиэстеразы цАМФ, вызывающей гидролиз этого вторичного посредника с образованием аденозин–5–монофосфата. Однако, этот продукт гидролиза превращается в клетке в аденозин, обладающий четким эффектом подавления процессов метилирования, что также играет роль в реализации определенных гормональных влияний.

2. *Система гуанилатциклаза–цГМФ.* Активация мембранной гуанилатциклазы происходит не под непосредственным влиянием гормон–рецепторного комплекса, а опосредованно через ионизированный кальций и оксидантные системы мембран. Типичная стимуляция активности гуанилатциклазы ацетилхолином также реализуется опосредованно через Са++. Через активацию гуанилатциклазы реализует эффект и натриуретический гормон предсердий — атриопептид. Путем активации перекисного окисления стимулирует гуанилатциклазу биологически активное вещество (тканевой гормон) сосудистой стенки — расслабляющий эндотелиальный фактор. Под влиянием гуанилатциклазы из ГТФ синтезируется цГМФ, активирующий цГМФ–зависимые протеинкиназы, которые уменьшают скорость фосфорилирования легких цепей миозина в гладких мышцах стенок сосудов, приводя к их расслаблению. В большинстве тканей

биохимические и физиологические эффекты цАМФ и цГМФ противоложны. Примерами могут служить стимуляция сокращений сердца под влиянием цАМФ и торможение их цГМФ, стимуляция сокращения гладких мышц кишечника цГМФ и подавление цАМФ. цГМФ играет роль в гиперполяризации рецепторов сетчатки глаза под влиянием фотонов света. Ферментативный гидролиз цГМФ осуществляется с помощью специфической фосфодиэстеразы.

3. *Система фосфолипаза С — инозитол–три–фосфат* (рис.3.15). Гормонрецепторный комплекс с участием регуляторного G–белка ведет к активации мембранного фермента фосфолипазы С, вызывающей гидролиз фосфолипидов мембраны с образованием двух вторичных посредников: инозитол–3–фосфата и диацилглицерола. Инозитол–3–фосфат вызывает выход Са++ из внутриклеточных депо, в основном из эндоплазматического ретикулума, ионизированный кальций связывается со специализированным белком кальмодулином, что обеспечивает активацию ряда протеинкиназ и фосфорилирование внутрикле–

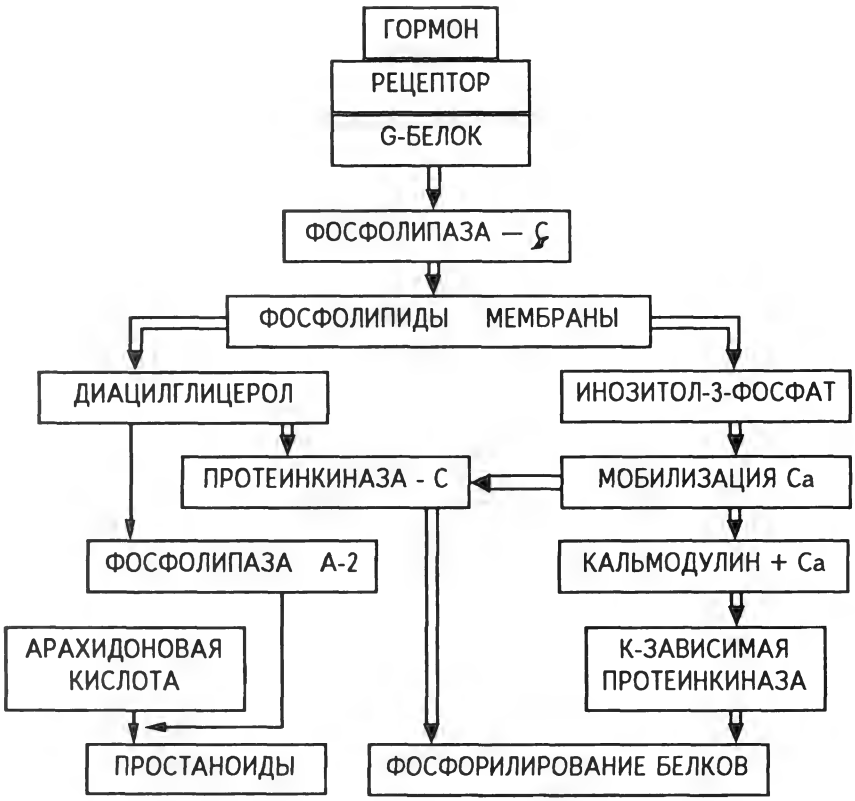



**Рис.3.15.** Механизм опосредования гормонального стимула системой фосфолипаза С — инозитол–3–фосфат. Пояснения в тексте.

точных структурных белков и ферментов. В свою очередь диацилглицерол способствует резкому повышению сродства протеинкиназы С к ионизированному кальцию, последний без участия кальмодулина ее активирует, что также завершается процессами фосфорилирования других белков. Диацилглицерол одновременно может реализовывать и другой путь опосредования гормонального эффекта, так как он активирует фосфолипазу А–2. Под влиянием последней из мембранных фосфолипидов образуется арахидоновая кислота, являющаяся источником мощных по метаболическим и физиологическим эффектам веществ — простагландинов и лейкотриенов. Необходимо указать, что в разных клетках превалирует один или другой пути образования вторичных посредников, что в конечном счете и определяет физиологический эффект гормона. Через рассмотренные системы вторичных посредников реализуются эффекты адреналина (при связи с альфа-адренорецептором), вазопрессина (при связи с V–1–рецептором), ангиотензина–II, соматостатина, окситоцина и других гормонов.

4. *Система Са — кальмодулин.* Ионизированный кальций поступает в клетку после образования гормон–рецепторного комплекса либо из внеклеточной среды за счет активирования медленных кальциевых каналов мембраны (как это происходит, например, в миокарде), либо из внутриклеточных депо, под влиянием вышеописанных внутриклеточных процессов. В цитоплазме немышечных клеток кальций связывается со специальным белком–кальмодулином, а в мышечных клетках роль кальмодулина выполняет тропонин С. Связанный с кальцием кальмодулин изменяет свою пространственную организацию и активирует многочисленные протеинкиназы, обеспечивающие фосфорилирование белков. Кроме того комплекс кальций–кальмодулин активирует фосфодиэстеразу цАМФ, что подавляет ее эффект как вторичного посредника. Кратковременное увеличение в клетке кальция и его связывание с кальмодулином является пусковым стимулом для многочисленных физиологических процессов — сокращения мышц, секреции гормонов и выделения медиаторов, синтеза ДНК, изменения подвижности клеток, транспорта веществ через мембраны, изменения активности ферментов.

В большинстве клеток организма присутствуют или могут образовываться почти все из рассмотренных выше вторичных посредников, за исключением лишь цГМФ. В связи с этим, между вторичными посредниками устанавливаются различные взаимосвязи: 1) равноправное участие, когда разные посредники необходимы для полноценного гормонального эффекта; 2) один из посредников является основным, а другой лишь способствует реализации эффектов первого; 3) посредники действуют последовательно (например, инозитол–3–фосфат обеспечивает освобождение кальция, диацилглицерол облегчает взаимодействие кальция с протеинкиназой С); 4) посредники дублируют друг друга для обеспечения избыточности с целью надежности регуляции; 5) посредники являются антагонистами, т.е. один из них включает реакцию, а другой — тормозит (например, в гладких мышцах сосудов инозитол–3–фосфат и кальций реализуют их сокращение, а цАМФ — расслабление).

У ***стероидных гормонов*** (рис.3.16) мембранный рецептор обеспечивает специфическое узнавание гормона и его перенос в клетку, а в цитоплазме располагается особой цитоплазменный белок–рецептор, с которым связывается гормон. Эта связь с рецепторным белком необходима для поступления стероидного гормона в ядро, где происходит его взаимодействие с третьим — ядерным рецептором, связывание комплекса гормон–ядерный рецептор с хроматиновым акцептором, специфическим кислым белком и ДНК, что влечет за собой: активацию транскрипции специфических мРНК, синтез транспортных и рибосомных РНК, процессинг первичных РНК–транскриптов и транспорт мРНК в цитоплазму, трансляцию мРНК при достаточном уровне транспортных РНК с синтезом белков и ферментов в рибосомах. Все эти явления требуют длительного присутствия гормон–рецепторного комплекса в ядре.

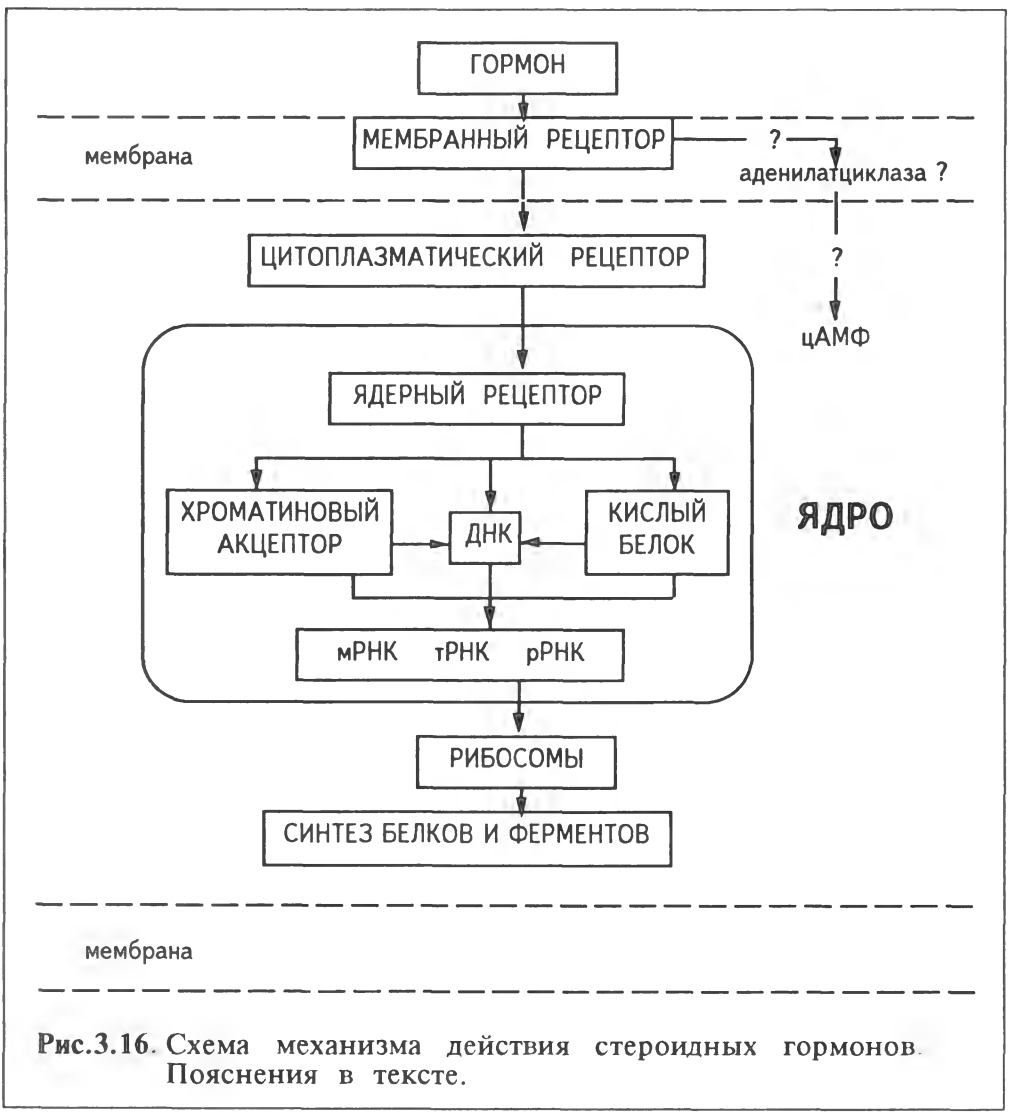



**Рис.3.16.** Схема механизма действия стероидных гормонов. Пояснения в тексте.

Однако, эффекты стероидных гормонов проявляются не только через несколько часов, которые требуются для такого ядерного влияния, часть из них возникает очень быстро, в течение нескольких минут. Это такие эффекты, как повышение проницаемости мембран, усиление транспорта глюкозы и аминокислот, освобождение лизосомальных ферментов, сдвиги энергетики митохондрий. Кроме того, под влиянием стероидных гормонов в клетке увеличивается содержание цАМФ и ионизированного кальция. Таким образом, вполне обоснован взгляд, согласно которому мембранный рецептор стероидных гормонов выполняет не только функцию "узнавания" молекулы гормона и передачи ее цитоплазматическому рецептору, но и, подобно рецепторам пептидных гормонов, активирует систему вторичных посредников в клетке. Следовательно, механизмы действия гормонов разной химической структуры имеют не только различия, но и общие черты. Пептидные гормоны обладают также способностью избирательно влиять на транскрипцию генов в ядре клетки. Этот эффект пептидных гормонов может быть реализован не только с поверхности клетки за счет вторичных посредников, но и путем поступления пептидных гормонов внутрь клетки за счет ***интернализации*** гормон–рецепторного комплекса.

Интернализация гормон–рецепторных комплексов происходит за счет эндоцитоза, т.е. активного поглощения с помощью впячивания мембраны, с образованием в цитоплазме пузырька с гормон–рецепторными комплексами, который подвергается затем лизосомному разрушению. Тем не менее, в клетках удалось обнаружить и свободные неразрушенные комплексы, способные оказывать и внутриклеточные эффекты.

Феномен интернализации гормон–рецепторных комплексов и уменьшения тем самым количества рецепторов к гормону на мембране клетки позволяет понять механизм падения чувствительности эффектора при избыточном количестве гормональных молекул или феномен десенситизации эффектора. Это явление, по сути, является отрицательной обратной регуляторной связью на уровне эффектора. Противоположное явление — сенситизация или повышение чувствительности к гормонам, также являющееся обратной регуляторной связью, может быть обусловлено увеличением числа свободных рецепторных мест на мембране, как за счет падения интернализации, так и в результате "всплывания" активных связывающих участков рецепторов, поскольку в мембране клетки рецепторы свободно перемещаются. Таким образом, гормоны передают клетке информационные сигналы, а сама клетка способна регулировать степень восприятия гормональной регуляции.

## 3.6. Системный принцип организации механизмов регуляции жизнедеятельности.

Рассмотренные выше нервные и гуморальные принципы регуляции функционально и даже структурно объединены в единую систему ***нейро–гуморальной регуляции*** (примером чему является гипота-

ламус). При этом начальным звеном такого регуляторного механизма, как правило, является афферентный сигнал на входе системы, а эффекторные каналы информационной связи являются либо нервными, либо гуморальными. Следовательно, принципом реализации механизмов нейро-гуморальной регуляции является рефлекс, имеющий два типа путей передачи эфферентной информации — нервный и гуморальный. Однако, каким бы сложным не был рефлекс, какие бы сложные информационные каналы при этом не использовались, он представляет собой лишь базисный, относительно простой, уровень нервно-гуморальной регуляции жизнедеятельности. Даже в случаях более сложных рефлекторных механизмов (например, приобретенных условных рефлексов цепного характера), регуляторные реакции охватывают лишь некоторые, причем весьма узкие стороны жизнедеятельности. В то же время, организм в целом, эта сложнейшая иерархически упорядоченная система взаимосвязанных структурно-функциональных элементов, остается как бы в стороне. Но именно благодаря тому, что организм является целостной системой, регуляция его жизнедеятельности носит *системный* характер, т.е. не определяется простой арифметической суммой рефлекторных регуляций составляющих его элементов, а проявляется перестройкой всей совокупности взаимоотношений и взаимосвязей внутри системы.

Сказанное отнюдь не отвергает большую биологическую значимость рефлекторного принципа нейро-гуморальной регуляции, напротив, рефлекторные реакции организма являются начальным звеном более сложного целостного реагирования, конечной целью которого является приспособление живой системы к среде обитания, т.е. оптимизирование жизнедеятельности. Очевидно, что механизмы реализации системного принципа регуляции должны быть весьма сложными и многообразными, особенно принимая во внимание динамичность, т.е. постоянную изменчивость организации и функций живой системы. Регуляция жизнедеятельности организма в условиях, например, низкой температуры окружающей среды не может быть сведена только к рефлекторным реакциям поддержания температуры тела. Динамическая перестройка метаболизма и функций затрагивает все без исключения органы и физиологические системы организма, меняется и характер питания, и образ жизни, и поведение. Изменения затрагивают не только биологическую, но и социальную сущность живой системы. Сенсорные, двигательные и ассоциативные системы мозга в совокупности с центральными аппаратами регуляции висцеральных функций и эндокринной системой обеспечивают системность регуляции жизнедеятельности с целью оптимального ее приспособления к условиям среды.

Одним из установленных механизмов системной организации процессов регуляции жизнедеятельности является *общий адаптационный синдром* или *стресс*, представляющий собой совокупность неспецифических и специфических реакций систем нейро-гуморальной регуляции, метаболизма и физиологических функций. Системный уровень нейро-гуморальной регуляции жизнедеятельности проявляется при стрессе в виде повышения устойчивости организма в целом к

действию факторов окружающей среды, в том числе и вредных для организма. Физиологические механизмы стресса и его значение для жизнедеятельности излагаются в главе 21.

Другой механизм системной организации регуляции функций был сформулирован П.К.Анохиным в виде ***концепции о функциональных системах организма*** и ***концепции о системогенезе***. В качестве функциональной системы рассматриваются динамически складывающиеся единицы интеграции целостного организма, избирательно объединяющие специальные центральные и периферические образования и направленные на достижение результатов приспособительной деятельности. Другими словами, функциональная система есть временное объединение разных уровней организации (клеток, тканей, органов, физиологических систем) и механизмов их регуляции для достижения конкретного, полезного для организма в целом, результата.

***Системогенез*** — процесс формирования функциональных систем, обеспечивающих возможность приспособления организма к условиям окружающей среды. Причиной, ведущей к образованию функциональной системы, или системообразующим фактором, является потребность в конкретном результате приспособительной деятельности, при этом параметры получаемого результата постоянно анализируются за счет обратной афферентации.

# Глава 4. Основные характеристики мышечной деятельности

## 4.1. Скелетные мышцы.

*Скелетные* (поперечнополосатые) ***мышцы*** — это "машины", преобразующие химическую энергию непосредственно в механическую и тепловую. Сокращение мышц возникает в ответ на электрические импульсы, приходящие к ним от $\alpha$-мотонейронов — нервных клеток, лежащих в передних рогах спинного мозга. Мышцы и иннервирующие их мотонейроны составляют ***нервно-мышечный аппарат*** человека. В результате сократительной деятельности скелетных мышц осуществляется поддержание позы человека, перемещение частей тела относительно друг друга, передвижение человека в пространстве.

Основным морфо-функциональным элементом нервно-мышечного аппарата является ***двигательная единица*** (ДЕ). ДЕ — это мотонейрон с иннервируемыми им мышечными волокнами. Аксон мотонейрона из спинного мозга проходит в составе периферических нервов до мышцы, внутри которой разветвляется на множество концевых веточек. Каждая концевая веточка заканчивается на одном мышечном волокне, образуя ***нервно-мышечный синапс***. Импульсы, идущие по аксону мотонейрона, активируют все иннервируемые им мышечные волокна. Поэтому ДЕ функционирует как единое морфофункциональное образование.

Скелетная мышца состоит из пучков вытянутых в длину клеток — мышечных волокон, обладающих тремя свойствами: ***возбудимостью***, ***проводимостью*** и ***сократимостью*** (см.главу I). Отличительной чертой мышечных клеток от клеток, не обладающих свойством сократимости, является наличие ***саркоплазматического ретикулума***. Он представляет собой замкнутую систему внутриклеточных трубочек и цистерн, окружающих каждую миофибриллу. В мембране саркоплазматического ретикулума находятся две транспортные системы, обеспечивающие освобождение от ретикулума ионов кальция при возбуждении и их возврат из миоплазмы обратно в ретикулум при расслаблении мышцы. В механизме освобождения ионов кальция из ретикулума при возбуждении мышечной клетки важную роль играет система поперечных трубочек (Т-система), представляющих собой впячивания поверхностной мембраны мышечного волокна. К противоположным сторонам поперечной трубочки примыкают боковые цистерны ретикулума. Две терминальные цистерны ретикулума вместе с трубочкой образуют так называемую ***триаду*** — анатомическую

структуру, в зоне которой нервные импульсы, распространяющиеся по поперечным трубочкам вглубь мышечного волокна, запускают процесс выхода ионов кальция из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, всю последующую цепочку изменений, приводящую, в конечном итоге, к развитию сокращения мышцы.

Мышечные волокна имеют диаметр от 10 до 100 мкм и длину от 5 до 400 мм (в зависимости от длины мышцы). В каждом мышечном волокне содержится до 1000 и более сократительных элементов *миофибрилл*, толщиной 1–3 мкм. Каждая миофибрилла состоит из множества параллельно лежащих толстых и тонких нитей — *миофиламентов*. Толстые нити состоят из молекул белка *миозина*, а тонкие — из белка *актина*. Миозиновые нити имеют отходящие от них биполярно поперечные выступы около 20 нм, с головками, состоящими примерно из 150 молекул миозина. Во время сокращения каждая головка миозина, или поперечный мостик, может связывать миозиновую нить с соседней актиновой. Кроме того, в состав тонких нитей входят еще два белка — тропонин и тропомиозин, необходимые для развития процессов сокращения и расслабления мышцы.

Расположение миозиновых и тонких актиновых белковых нитей строго упорядочено (рис.4.1.). Пучок лежащих в середине саркомера нитей миозина выглядит в световом микроскопе как темная полоска. Благодаря свойству двойного лучепреломления в поляризованном свете (то есть анизотропии) она называется А–диском. По обе стороны от А–диска находятся участки, которые содержат только тонкие нити актина и поэтому выглядят светлыми. Эти изотропные J–диски тянутся до Z–пластин. Благодаря такому периодическому чередованию светлых и темных полос миофибриллы скелетной мышцы

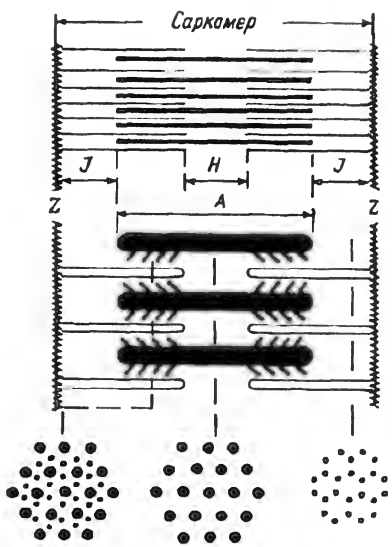



**Рис.4.1.** Схема саркомера мышечного волокна и взаимного расположения толстых миозиновых и тонких актиновых миофиламентов.
Поперечный срез миофибриллы дает представление о гексагональном распределении актиновых и миозиновых нитей.
Z — линии, разделяющие два соседних саркомера;
J — изотропный диск;
A — анизотропный диск;
H — участок с уменьшенной анизотропностью.

выглядят исчерченными (***поперечно-полосатыми***). Если мышца расслаблена, то в средней части А-диска различается менее плотная Н-зона, состоящая только из толстых миофиламентов. Н-зона не просматривается во время сокращения мышцы. По середине J-диска проходит темная полоска — это Z линия. Участок миофибриллы между двумя Z линиями называется ***саркомером.***

**Передача возбуждения в нервно-мышечном синапсе.** Структура нервно-мышечного синапса представлена на рисунке 4.2. В процессе передачи возбуждения с нерва на мышечные волокна выделяют три последовательных процесса: 1. ***электрический***, включающий достижение нервным импульсом концевой веточки аксона, деполяризацию и повышение проницаемости ее мембраны, выделение ацетилхолина (АХ) в синаптическую щель; 2. ***химический***, основу которого составляет диффузия медиатора АХ к постсинаптической мембране и образование на ней его комплекса с холинорецептором; 3. ***электрический***, включающий увеличение ионной проницаемости постсинаптической мембраны, возникновение локального электри-

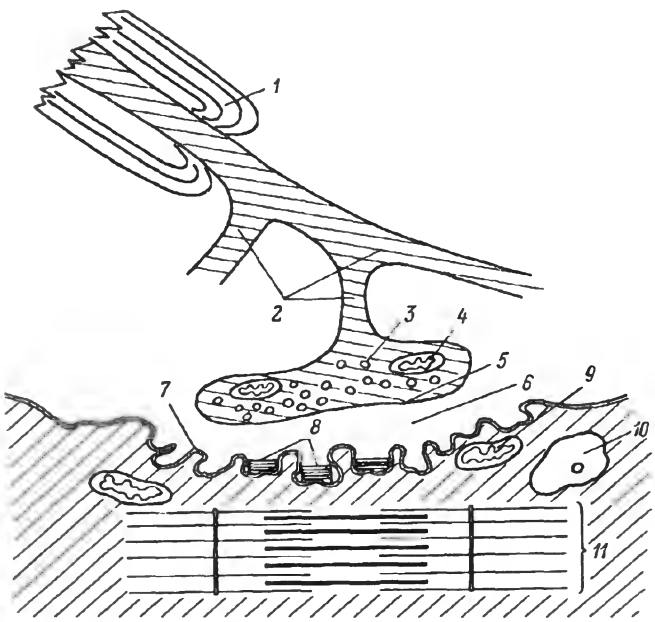



**Рис.4.2.** Схема элементов нервно-мышечного синапса.
1 — миэлиновая оболочка аксона; 2 — концевые веточки аксона; 3 — пузырьки, содержащие ацетилхолин; 4 — митохондрия; 5 — пресинаптическая мембрана, покрывающая концевую веточку аксона в зоне нервно-мышечного синапса; 6 — синаптическая щель; 7 —постсинаптическая мембрана, покрывающая мышечное волокно в зоне нервно-мышечного синапса; 8 — ацетилхолинорецепторы на постсинаптической мембране; 9 — митохондрия мышечного волокна; 10 — ядро мышечной клетки; 11 — миофибрилла.

ческого потенциала (***потенциала концевой пластинки***; ПКП), развитие потенциала действия мышечного волокна.

Запасов АХ в нервном окончании достаточно для проведения лишь примерно 10 000 импульсов. При длительной же импульсации мотонейрона, несмотря на постоянный синтез АХ (см. главу 3), его содержание в концевых веточках может постепенно уменьшаться. В результате этого возможны нарушения передачи возбуждения в нервно-мышечных синапсах — ***пресинаптический нервно-мышечный блок***.

Временно возникающий на постсинаптической мембране комплекс "АХ-рецептор" после прохождения каждого импульса разрушается ферментом ацетил-холинэстеразой. Однако при длительной высокочастотной импульсации мотонейрона (например при длительной и напряженной мышечной работе) АХ не успевает разрушаться и накапливается в синаптической щели. Способность постсинаптической мембраны к генерации ПКП при этом снижается и развивается частичный или полный постсинаптический нервно-мышечный блок, приводящий либо к частичному, либо даже полному прекращению развития потенциалов действия на мембране мышечного волокна.

**Механизмы сокращения мышечного волокна**. В покоящихся мышечных волокнах при отсутствии импульсации мотонейрона поперечные миозиновые мостики не прикреплены к актиновым миофиламентам. Тропомиозин расположен таким образом, что блокирует участки актина, способные взаимодействовать с поперечными мостиками миозина. Тропонин тормозит миозин — АТФазную активность и поэтому АТФ не расщепляется. Мышечные волокна находятся в расслабленном состоянии.

При сокращении мышцы длина А-дисков не меняется, J-диски укорачиваются, а Н-зона А-дисков может исчезать (рис. 4.3.). Эти данные явились основой для создания теории, объясняющей сокращение мышцы механизмом скольжения (***теорией скольжения***) тонких актиновых миофиламентов вдоль толстых миозиновых. В результате этого миозиновые миофиламенты втягиваются между окружающими их актиновыми. Это приводит к укорочению каждого саркомера, а значит, и всего мышечного волокна.

***Молекулярный механизм сокращения*** мышечного волокна состоит в том, что возникающий в области концевой пластинки потенциал действия распространяется по системе поперечных трубочек вглубь волокна, вызывает деполяризацию мембран цистерн саркоплазматического ретикулума и освобождение из них ионов кальция. Свободные ионы кальция в межфибриллярном пространстве запускают процесс сокращения. Совокупность процессов, обуславливающих распространение потенциала действия вглубь мышечного волокна, выход ионов кальция их саркоплазматического ретикулума, взаимодействие сократительных белков и укорочение мышечного волокна называют "***электромеханическим сопряжением***". Временная последовательность между возникновением потенциала действия мышечного волокна, поступлением ионов кальция к миофибриллам и развитием сокращения волокна показана на рисунке 4.4.

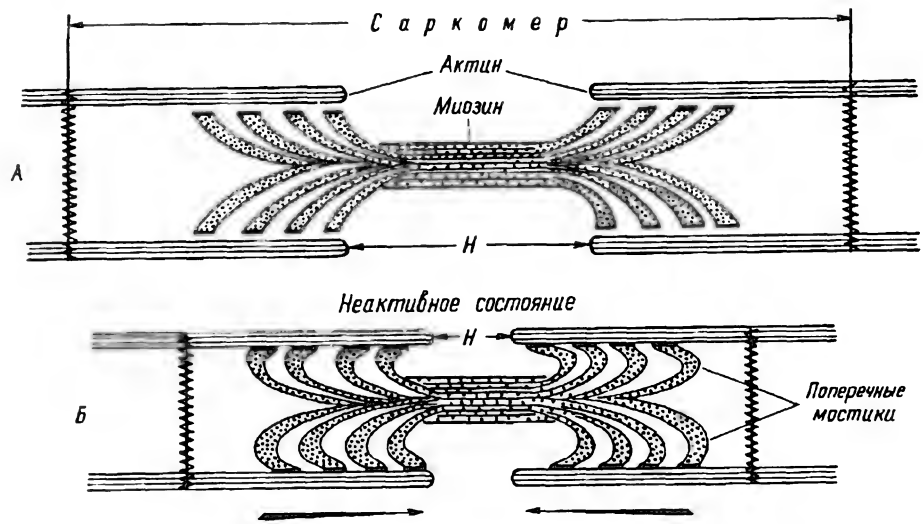



**Рис.4.3.** Сокращение мышцы.
А. Поперечные мостики между актином и миозином разомкнуты. Мышца находится в расслабленном состоянии.
Б. Замыкание поперечных мостиков между актином и миозином. Совершение головками мостиков гребковых движений по направлению к центру саркомера. Скольжение актиновых нитей вдоль миозиновых, укорочение саркомера, развитие тяги.

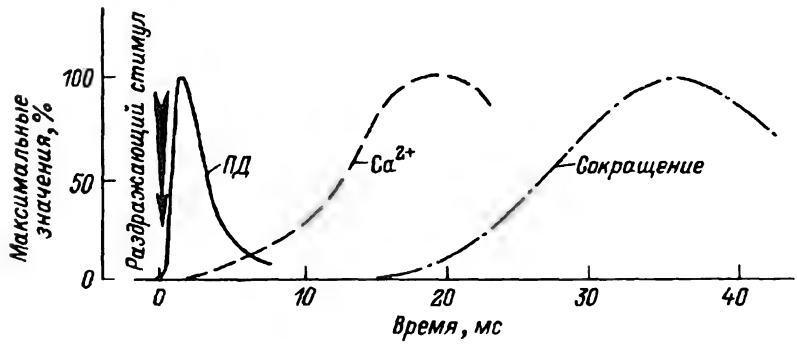



**Рис.4.4.** Схема временной последовательности развития потенциала действия (ПД), освобождения ионов кальция ($Ca^{2+}$) и развития изометрического сокращения мышцы.

При концентрации ионов $Ca^{2+}$ в межмиофибриллярном пространстве ниже $10^{-8}$ тропомиозин располагается таким образом, что блокирует прикрепление поперечных миозиновых мостиков к нитям актина. Поперечные мостики миозина не взаимодействуют с нитями актина. Продвижение относительно друг друга нитей актина и миозина отсутствует. Поэтому мышечное волокно находится в расслабленном состоянии. При возбуждении волокна $Ca^{2+}$ выходит из цистерн саркоплазматического ретикулума и, следовательно, концентрация его вблизи миофибрилл возрастает. Под влиянием активирующих ионов $Ca^{2+}$ молекула тропонина изменяет свою форму таким образом, что выталкивает тропомиозин в желобок между двумя нитями актина, освобождая тем самым участки для прикрепления миозиновых поперечных мостиков к актину. В результате поперечные мостики прикрепляются к актиновым нитям. Поскольку головки миозина совершают "гребковые" движения в сторону центра саркомера происходит "втягивание" актиновых миофиламентов в промежутки между толстыми миозиновыми нитями и укорочение мышцы.

Источником энергии для сокращения мышечных волокон служит АТФ. С инактивацией тропонина ионами кальция активируются каталитические центры для расщепления АТФ на головках миозина. Фермент миозиновая АТФ–аза гидролизует АТФ, расположенный на головке миозина, что обеспечивает энергией поперечные мостики. Освобождающиеся при гидролизе АТФ молекула АДФ и неорганический фосфат используются для последующего ресинтеза АТФ. На миозиновом поперечном мостике образуется новая молекула АТФ. При этом происходит разъединение поперечного мостика с нитью актина. Повторное прикрепление и отсоединение мостиков продолжается до тех пор, пока концентрация кальция внутри миофибрилл не снижается до подпороговой величины. Тогда мышечные волокна начинают расслабляться.

При однократном движении поперечных мостиков вдоль актиновых нитей (гребковых движениях) саркомер укорачивается примерно на 1% его длины. Следовательно, для полного изотонического сокращения мышцы необходимо совершить около 50 таких гребковых движений. Только ритмическое прикрепление и отсоединение головок миозина может втянуть нити актина вдоль миозиновых и совершить требуемое укорочение целой мышцы. Напряжение, развиваемое мышечным волокном, зависит от числа одновременно замкнутых поперечных мостиков. Скорость развития напряжения или укорочения волокна определяется частотой замыкания поперечных мостиков, образуемых в единицу времени, то есть скоростью их прикрепления к актиновым миофиламентам. С увеличением скорости укорочения мышцы число одновременно прикрепленных поперечных мостиков в каждый момент времени уменьшается. Этим и можно объяснить уменьшение силы сокращения мышцы с увеличением скорости ее укорочения.

При одиночном сокращении процесс укорочения мышечного волокна заканчивается через 15–50 мс, так как активирующие его ионы кальция возвращаются при помощи кальциевого насоса в

цистерны саркоплазматического ретикулума. Происходит расслабление мышцы.

Поскольку возврат ионов кальция в цистерны саркоплазматического ретикулума идет против диффузионного градиента, то этот процесс требует затрат энергии. Ее источником служит АТФ. Одна молекула АТФ затрачивается на возврат 2-х ионов кальция из межфибриллярного пространства в цистерны. При снижении содержания ионов кальция до подпорогового уровня (ниже $10^{-8}$м) молекулы тропонина принимают форму, характерную для состояния покоя. При этом вновь тропомиозин блокирует участки для прикрепления поперечных мостиков к нитям актина. Все это приводит к расслаблению мышцы вплоть до момента прихода очередного потока нервных импульсов, когда описанный выше процесс повторяется. Таким образом, кальций в мышечных волокнах играет роль внутриклеточного посредника, связывающего процессы возбуждения и сокращения.

**Режимы и типы мышечных сокращений.** Режим сокращений мышечных волокон определяется частотой импульсации мотонейронов. Механический ответ мышечного волокна или отдельной мышцы на однократное их раздражение называется *одиночным сокращением*. При одиночном сокращении выделяют: 1. фазу развития напряжения или укорочения; 2. фазу расслабления или удлинения (рис.4.5.). Фаза расслабления продолжается примерно в два раза дольше, чем фаза напряжения. Длительность этих фаз зависит от морфофункциональных свойств мышечного волокна: у наиболее быстро сокращающихся волокон глазных мышц фаза напряжения составляет 7–10 мс, а у наиболее медленных волокон камбаловидной мышцы — 50–100 мс.

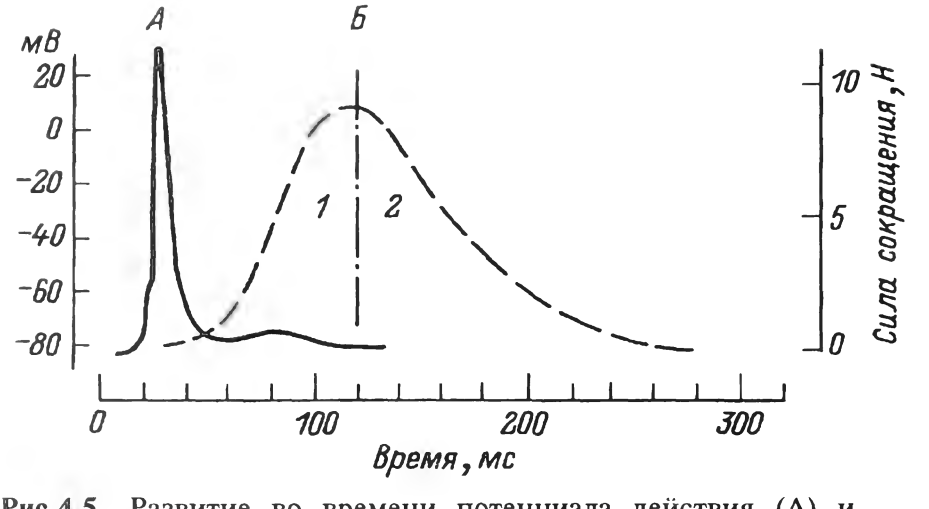



**Рис.4.5.** Развитие во времени потенциала действия (А) и изометрического сокращения мышцы, приводящей большой палец кисти (Б).
1 — фаза развития напряжения; 2 — фаза расслабления.

В естественных условиях мышечные волокна двигательной единицы и скелетная мышца в целом работают в режиме одиночного сокращения только в том случае, когда длительность интервала между последовательными импульсами мотонейрона равна или превышает длительность одиночного сокращения иннервируемых им мышечных волокон. Так, режим одиночного сокращения медленных волокон камбаловидной мышцы человека обеспечивается при частоте импульсации мотонейрона менее 10 имп/с, а быстрых волокон глазодвигательных мышц — при частоте импульсации мотонейрона менее 50 имп/с.

В режиме одиночного сокращения мышца способна работать длительное время без развития утомления. Однако в связи с тем, что длительность одиночного сокращения невелика, развиваемое мышечными волокнами напряжение не достигает максимально возможных величин. При относительно высокой частоте импульсации мотонейронов каждый последующий раздражающий импульс приходится на фазу предшествующего напряжения волокона, то есть до того момента, когда оно начинает расслабляться. В этом случае механические эффекты каждого предыдущего сокращения суммируются с последующим. Причем величина механического ответа на каждый последующий импульс меньше, чем на предыдущий. После нескольких первых импульсов последующие ответы мышечных волокон не изменяют достигнутого напряжения, а лишь поддерживают его. Такой режим сокращения называется *гладким тетанусом* (рис.4.6.). В подобном режиме двигательные единицы мышц человека работают при развитии максимальных изометрических усилий. При гладком тетанусе развиваемое ДЕ напряжение в 2–4 раза больше, чем при одиночных сокращениях.

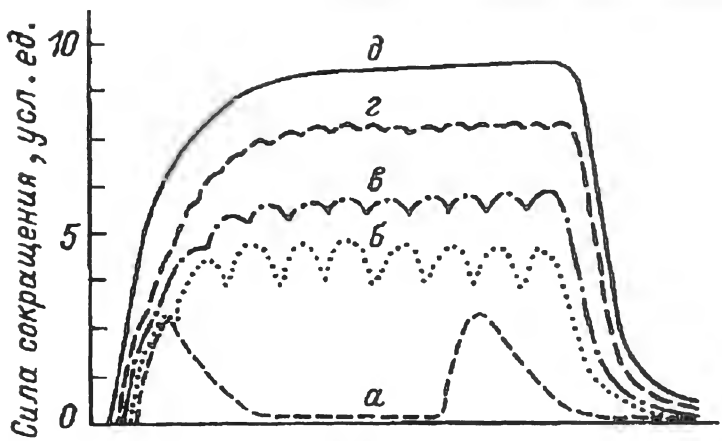



**Рис.4.6.** Одиночные (*а*) и тетанические (*б,в,г,д*) сокращения скелетной мышцы. Накладывание волн сокращения друг на друга и образование тетануса при частотах раздражения: *б* — 15 раз в 1 с; *в* — 20 раз в 1 с; *г* — 25 раз в 1 с; *д* — более 40 раз в 1 с (гладкий тетанус).

В тех случаях, когда промежутки между последовательными импульсами мотонейрона меньше времени полного цикла одиночного сокращения, но больше длительности фазы напряжения, сила сокращения ДЕ колеблется. Этот режим сокращения называется *зубчатым тетанусом* (рис. 4.6.).

Гладкий тетанус для быстрых и медленных мышц достигается при разных частотах импульсации мотонейронов. Зависит это от времени одиночного сокращения. Так, гладкий тетанус для быстрой глазодвигательной мышцы проявляется при частотах свыше 150–200 имп/с, а у медленной камбаловидной мышцы — при частоте около 30 имп/с. В режиме тетанического сокращения мышца способна работать лишь короткое время. Это объясняется тем, что из-за отсутствия периода расслабления она не может восстановить свой энергетический потенциал и работает как бы "в долг".

Механическая реакция целой мышцы при ее возбуждении выражается в двух формах — в развитии напряжения и в укорочении. В естественных условиях деятельности в организме человека степень укорочения мышцы может быть различной. По величине *укорочения* различают три типа мышечного сокращения: 1. изотонический — это сокращение мышцы, при которой ее волокна укорачиваются при постоянной внешней нагрузке. В реальных движениях чисто изотоническое сокращение практически отсутствует; 2. изометрический — это тип активации мышцы, при котором она развивает напряжение без изменения своей длины. Изометрическое сокращение лежит в основе статической работы; 3. ауксотонический или анизотонический тип — это режим, в котором мышца развивает напряжение и укорачивается. Именно такие сокращения имеют место в организме при естественных локомоциях — ходьбе, беге и т.д. Изотонический и анизотонический типы сокращения лежат в основе *динамической работы* локомоторного аппарата человека.

При динамической работе выделяют: 1. концентрический тип сокращения — когда внешняя нагрузка меньше, чем развиваемое мышцей напряжение. При этом она укорачивается и вызывает движение; 2. эксцентрический тип сокращения — когда внешняя нагрузка больше, чем напряжение мышцы. В этих условиях мышца, напрягаясь, все же растягивается (удлиняется), совершая при этом отрицательную (уступающую) динамическую работу.

**Сила изометрического напряжения и длина мышцы.** Покоящаяся мышца эластична и обладает упругостью. Следовательно, в определенных пределах, чем больше она растягивается, тем большее продольное напряжение в ней развивается. Изолированная мышца имеет равновесную длину, при которой ее упругое напряжение равно нулю. Зависимость между длиной мышцы и ее напряжением в покое называется *кривой пассивного напряжения* (рис.4.7.). Кривая напряжения нарастает тем круче, чем больше степень растяжения мышцы.

Степень предварительного растяжения определяет не только величину пассивного эластического напряжения покоящейся мышцы, но

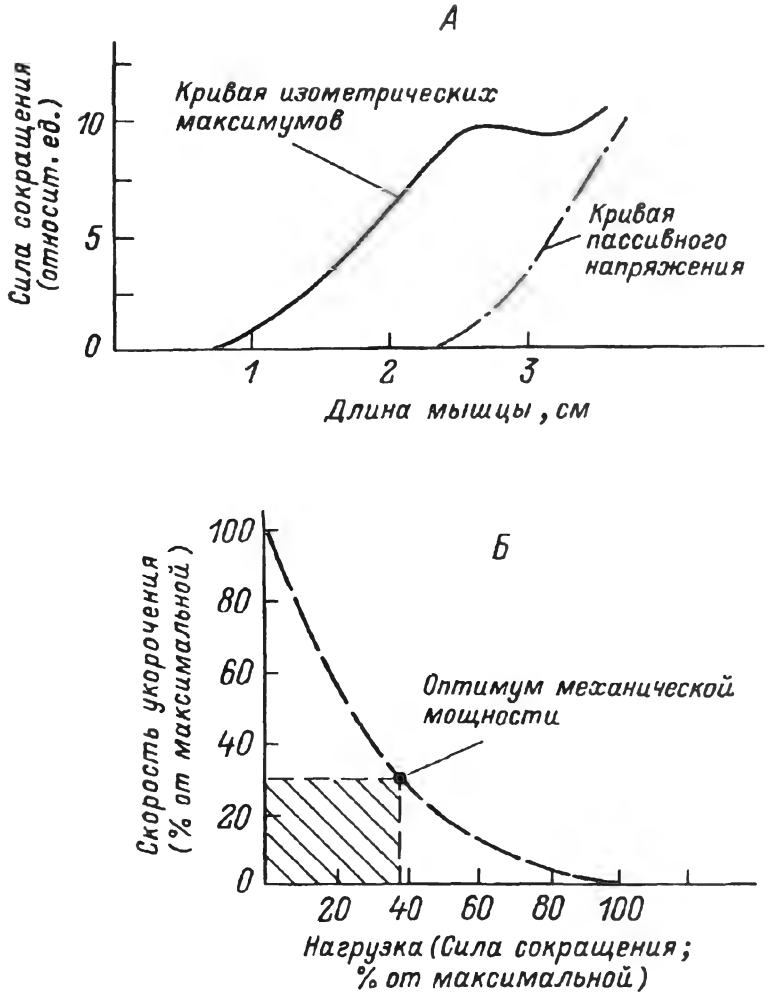



**Рис.4.7.** Зависимость между длиной мышцы и силой сокращения (А); между скоростью укорочения и величиной внешней нагрузки (Б).

и величину дополнительной силы, которую может развивать мышца в случае ее активации при данной исходной длине. Прирост силы при изометрическом сокращении суммируется с пассивным напряжением мышцы. Пиковые (максимальные) напряжения в этих условиях называют *максимум изометрического напряжения* (рис.4.7.). Напряжение сокращающейся мышцы максимально, если ее длина составляет примерно 120 % от равновесной. Это состояние носит название *длины покоя*.

Укорочение мышцы меньше длины покоя или ее растяжение больше этой величины приводит к снижению силы сокращения. Причина этого состоит в специфике взаимодействия актиновых и

миозиновых нитей. Поскольку напряжение, которое развивают миофибриллы в процессе развития сокращения, зависит от числа поперечных замкнутых мостиков, при значительном укорочении мышцы сила ее сокращения уменьшается, так как часть актиновых нитей выходит из зоны возможного образования мостиков на нитях миозина. Снижение силы по мере растяжения мышцы, а значит и саркомеров, больше длины покоя обусловлено уменьшением длины зон взаимного перекрытия актиновых и миозиновых нитей и, следовательно, меньшим количеством образуемых поперечных мостиков, обеспечивающих силу сокращения. При чрезмерном растяжении мышечного волокна актиновые и миозиновые нити теряют возможность перекрываться, между ними не могут возникать поперечные мостики. Поэтому сила сокращения падает до нуля.

**Соотношение между нагрузкой и скоростью укорочения мышцы.** Скорость сокращения мышцы (то есть величина ее укорочения в единицу времени) зависит от величины внешней нагрузки, которую она вынуждена преодолевать (рис.4.7.). Чем меньше нагрузка, тем больше скорость сокращения. Объясняется это тем, что по мере увеличения скорости укорочения мышцы, уменьшается время взаимодействия скользящих друг относительно друга актиновых и миозиновых нитей. По этой причине число одновременно взаимодействующих поперечных мостиков и развиваемая мышцей сила меньше, чем при медленном ее укорочении.

Мощность мышечного сокращения равняется произведению мышечной силы на скорость укорочения. Максимальная мощность выше при умеренных нагрузках и скоростях сокращения, чем при близких к максимуму нагрузках (низкая скорость) или скоростях (малые нагрузки; рис.4.7.).

**Двигательные единицы и их типы**. Мышечные волокна каждой ДЕ расположены на довольно значительном расстоянии друг от друга. Число мышечных волокон, входящих в одну ДЕ, отличается в разных мышцах. Оно меньше в мелких мышцах, осуществляющих тонкую и плавную регуляцию двигательной функции (например, мышцы кисти, глаза) и больше в крупных, не требуюших столь точного контроля (икроножная мышца, мышцы спины). Так, в частности, в глазных мышцах одна ДЕ содержит 13–20 мышечных волокон, а ДЕ внутренней головки икроножной мышцы — 1500–2500. Мышечные волокна одной ДЕ имеют одинаковые морфофункциональные свойства.

По морфофункциональным свойствам ДЕ делятся на три основных типа (рис.4.8.): I — медленные, неутомляемые; IIA — быстрые, устойчивые к утомлению; II B — быстрые, легко утомляемые. Скелетные мышцы человека состоят из ДЕ всех трех типов. Одни из них включают преимущественно медленные ДЕ, другие — быстрые, третьи — и те, и другие.

*Медленные, неутомляемые двигательные единицы* (тип I). По сравнению с другими типами ДЕ у этих ДЕ наименьшие величины мотонейронов и, соответственно, наиболее низкие пороги их акти-

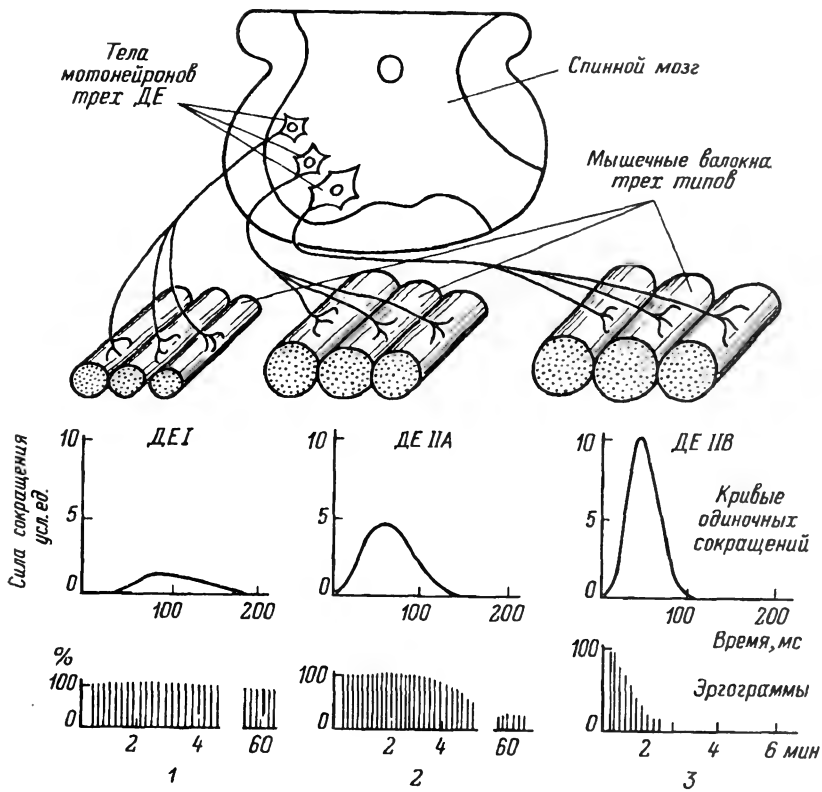



**Рис.4.8.** Двигательные единицы (ДЕ) мышцы и их типы.
1 — медленные, слабые, неутомляемые мышечные волокна. Низкий порог активации мотонейрона;
2 — промежуточный тип ДЕ;
3 — быстрые, сильные, быстроутомляемые мышечные волокна. Высокий порог активаций мотонейрона.

вации, меньшие толщина аксона и скорость проведения возбуждения по нему. Аксон разветвляется на небольшое число концевых веточек и иннервирует небольшую группу мышечных волокон. У мотонейронов медленных ДЕ сравнительно низкая частота разрядов (6–10 имп/с). Они начинают функционировать уже при малых мышечных усилиях. Так, мотонейроны ДЕ камбаловидной мышцы человека при удобном стоянии работают с частотой 4 имп/с. Устойчивая частота их импульсации составляет 6–8 имп/с. С повышением силы сокращения мышцы частота разрядов мотонейронов медленных ДЕ повышается незначительно. Мотонейроны медленных ДЕ способны поддерживать постоянную частоту разрядов в течение десятков минут.

Мышечные волокна медленных ДЕ развивают небольшую силу при сокращении в связи с наличием в них меньшего, по сравнению с

быстрыми волокнами, количества миофибрилл. Скорость сокращения этих волокон в 1,5–2 раза меньше, чем быстрых. Основными причинами этого являются низкая активность миозин АТФ-азы и меньшие скорость выхода ионов кальция из саркоплазматического ретикулума и его связывания с тропонином в процессе возбуждения волокна.

Мышечные волокна медленных ДЕ малоутомляемы. Они обладают хорошо развитой капиллярной сетью. На одно мышечное волокно, в среднем, приходится 4–6 капилляров. Благодаря этому во время сокращения они обеспечиваются достаточным количеством кислорода. В их цитоплазме имеется большое количество митохондрий и высокая активность окислительных ферментов. Все это определяет существенную аэробную выносливость данных мышечных волокон и позволяет выполнять работу умеренной мощности длительное время без утомления.

*Быстрые, легко утомляемые ДЕ* (тип II–B). Из всех типов ДЕ мотонейроны этого типа наиболее крупные, имеют толстый аксон, разветвляющийся на большое число концевых веточек и иннервирующий соответственно большую группу мышечных волокон. По сравнению с другими эти мотонейроны обладают наиболее высоким порогом возбуждения, а их аксоны — большей скоростью проведения нервных импульсов.

Частота импульсации мотонеиронов возрастает с ростом силы сокращения, достигая при максимальных напряжениях мышцы 25–50 имп/с. Эти мотонейроны не способны в течение длительного времени поддерживать устойчивую частоту разрядов, то есть быстро утомляются.

Мышечные волокна быстрых ДЕ, в отличие от медленных, содержат большее число сократительных элементов — миофибрилл, поэтому при сокращении развивают большую силу. Благодаря высокой активности миозиновой АТФ-азы у них выше скорость сокращения. Волокна этого типа содержат больше гликолитических ферментов, меньше митохондрий и миоглобина, окружены меньшим, по сравнению с медленными ДЕ, количеством капилляров. Эти волокна быстро утомляются. Более всего они приспособлены для выполнения кратковременной, но мощной работы (см. главу 27).

*Быстрые, устойчивые к утомлению ДЕ* (тип II–A). По своим морфофункциональным свойствам этот тип мышечных волокон занимает промежуточные положения между ДЕ I и II–B типов. Это сильные, быстро сокращающиеся волокна, обладающие большой аэробной выносливостью благодаря присущей им возможности использовать для получения энергии как аэробные, так и анаэробные процессы.

У разных людей соотношение числа медленных и быстрых ДЕ в одной и той же мышце определено генетически и может отличаться весьма значительно. Так, например, в четырехглавой мышце бедра человека процент медленных волокон может варьировать от 40 до 98%. Чем больше в мышце процент медленных волокон, тем более она приспособлена к работе на выносливость. И наоборот, лица с

высоким процентом быстрых сильных волокон в большей мере способны к работе, требующей большой силы и скорости сокращения мышц.

**Регуляция силы сокращения мышц**. Для регуляции величины напряжения мышцы центральная нервная система использует три механизма.

1. *Регуляция числа активных ДЕ.* Чем больше число ДЕ мышцы включается в работу, тем большее напряжение она развивает. При необходимости развития небольших усилий и соответственно малой импульсации со стороны центральных нервных структур, регулирующих произвольные движения, в работу включаются, прежде всего, медленные ДЕ, мотонейроны, которые имеют наименьший порог возбуждения. По мере усиления центральной импульсации к работе подключаются быстрые, устойчивые к утомлению ДЕ, мотонейроны которых имеют более высокий порог возбуждения. И наконец, при необходимости увеличения силы сокращения более 20–25 % от максимальной произвольной силы (МПС), активируются быстрые, легко утомляемые мышечные волокна, иннервируемые крупными мотонейронами с самым высоким порогом возбуждения.

Таким образом, первый механизм увеличения силы сокращения состоит в том, что при необходимости повысить величину напряжения мышцы в работу вовлекается большее количество ДЕ. Последовательность включения разных по морфофункциональным признакам ДЕ определяется интенсивностью центральных возбуждающих влияний и порогом возбудимости спинальных двигательных нейронов.

2. *Регуляция частоты импульсации мотонейронов.* При слабых сокращениях скелетных мышц импульсация мотонейронов составляет 5–10 имп/с. Для каждой отдельной ДЕ чем выше (до определенного предела) частота возбуждающих импульсов, тем больше сила сокращения ее мышечных волокон и тем больше ее вклад в развиваемое всей мышцей усилие. С увеличением частоты раздражения мотонейронов все большее количество ДЕ начинает работать в режиме гладкого тетануса, увеличивая тем самым свою силу по сравнению с одиночными сокращениями в 2–3 раза. В реальных условиях мышечной деятельности человека большая часть ДЕ активируется в диапазоне от 0 до 50% МПС. Лишь около 10% ДЕ вовлекаются с дальнейшим возрастанием силы сокращения. Следовательно, при увеличении силы сокращения более 50% от максимальной — основное значение, а в диапазоне сил от 75 до 100% МПС — даже исключительное, принадлежит росту частоты импульсации двигательных нейронов.

3. *Синхронизация активности различных ДЕ во времени.* При сокращении мышцы всегда активируется множество составляющих ее ДЕ. Суммарный механический эффект при этом зависит от того, как связаны во времени импульсы, посылаемые разными мотонейронами к своим мышечным волокнам. При небольших напряжениях большинство ДЕ работают несинхронно. Совпадение во времени импульсов мотонейронов отдельных ДЕ называется синхронизацией.

Чем большее количество ДЕ работает синхронно, тем большую силу развивает мышца.

Синхронизация активности ДЕ играет важную роль в начале любого сокращения и при необходимости выполнения мощных, быстрых сокращений (прыжки, метания и т.п.). Чем больше совпадают периоды сокращения разных ДЕ, тем с большей скоростью нарастает напряжения всей мышцы и тем большей величины достигает амплитуда ее сокращения.

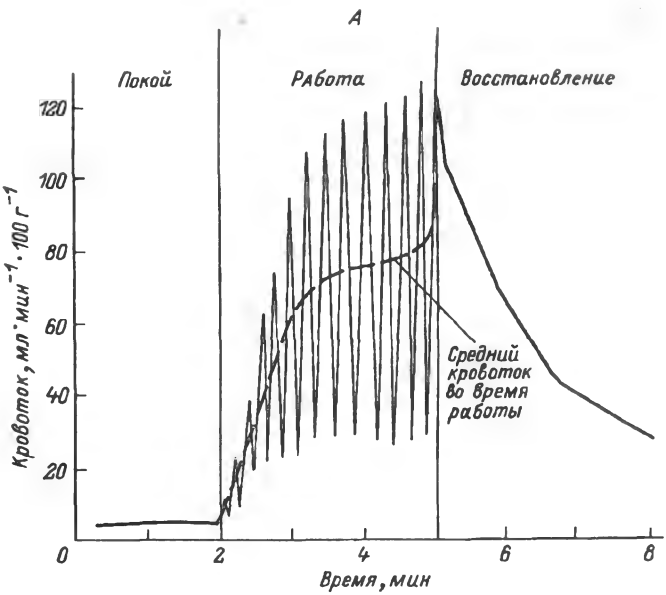
**Тонус скелетных мышц.** Даже в покое скелетные мышцы редко бывают полностью расслабленными, сохраняя некоторое напряжение, называемое тонусом. Тонус мышц связан с низкочастотной активностью низкопороговых медленных ДЕ, мотонейроны которых активируются влияниями со стороны вышележащих моторных центров и периферических рецепторов (см. главу 15). Тонус мышцы зависит и от ее собственного состояния: эластичности, плотности, условий кровоснабжения, состояния водно-солевого обмена в организме. Человек способен произвольно регулировать тонус своих мышц, особенно после специальной тренировки. Тонус мышц непроизвольно увеличивается после тяжелых физических упражнений, а также, во время психо-эмоционального напряжения.

**Кровоснабжение и метаболизм сокращающихся мышц.** Между кровоснабжением, метаболизмом и функцией мышечных клеток существует тесная взаимосвязь. Кровоток в скелетных мышцах в покое составляет 2–5 мл · 100 г $^{-1}$ · мин$^{-1}$. Поскольку общая масса мышц равна примерно 30 кг, суммарный кровоток через всю мышечную ткань составляет приблизительно 900–1200 мл/мин, то есть 15–20% от минутного объема крови (МОК). При максимальной физической нагрузке мышечный кровоток может достигать 24–27 л/мин при МОК, равном 30 л, то есть 80–90 % общего кровотока.

Величина кровоснабжения сокращающихся мышц зависит от ряда факторов. Во-первых, от *степени расширения мышечных сосудов.* Благодаря вазодилятации увеличивается радиус всех мышечных сосудов — от артериол до довольно крупных (например, бедренной артерии при сокращении мышц голени). Понижение тонуса гладкомышечных клеток сосудов во время работы скелетных мышц происходит вследствие действия на них местных метаболических (недостаток $O_2$, избыток $CO_2$, повышенная концентрация ионов водорода, увеличенное содержание АТФ и АДФ, повышенная осмолярность и др.) и физических факторов (уменьшение трансмурального давления, уменьшение степени растяжения гладкомышечных клеток сосудистой стенки, увеличение скорости тока крови в сосуде и др., см. главу 7) Полное раскрытие сосудов происходит через 60–90 с после начала работы. При максимальных ритмических сокращениях небольшой мышечной группы кровоснабжение мышц может достигать 200–250 мл 100 г$^{-1}$ · мин $^{-1}$.

Во-вторых, от *величины механического препятствия кровотоку.* При максимальных произвольных сокращениях давление на сосуды

мышц может в 2–3 раза превышать уровень систолического артериального давления (АД). Степень сжатия сосудов зависит от силы сокращения. При статической работе кровоток уменьшается уже при нагрузках, превышающих 8–10% МПС. При статических усилиях более 30–40 % МПС кровоснабжение мышц практически прекращается. Восстанавливается кровоток через мышцу лишь после окончания работы (рис.4.9.). При ритмических сокращениях кровоток минимален в фазу напряжения и максимален в период расслабления. Средний кровоток при динамической работе всегда намного больше, чем в покое и при статической работе. Это объясняет, почему при динамической работе, при которой сокращение и расслабление постоянно чередуется, мышцы утомляются меньше, чем при статической нагрузке.



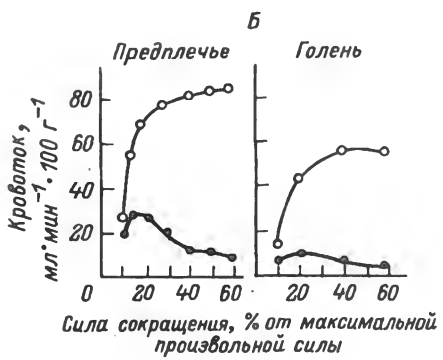




**Рис.4.9.** А. Схема изменений кровотока во время ритмических сокращений скелетных мышц человека.

Б. Кровоснабжение мышц предплечья и голени в конце статической работы "до отказа" с различными усилиями (темные кружки) и сразу после ее окончания (светлые кружки).

В-третьих, от *размеров работающих мышечных групп*. При мощной ритмической работе все сокращающиеся мышцы максимально могут использовать 80-90% МОК. Поэтому, чем меньше по размерам работающие мышечные группы, тем большее количество крови они могут получить в минуту, тем выше будет их работоспособность.

В-четвертых, от *величины регионарного среднего артериального давления*. Чем выше этот показатель при работе, тем больше (при прочих равных условиях) снабжаются кровью активные мышечные волокна. Важное значение в увеличении кровоснабжения ритмически сокращающихся мышц имеет работа "мышечного насоса", способствующего снижению среднего венозного давления и увеличению, благодаря этому, артерио-венозного градиента давления.

**Энергетика мышцы.** Единственным прямым источником энергии для мышечного сокращения служит АТФ. При активации мышцы повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция приводит к сокращению и усиленному расщеплению АТФ, интенсивность метаболизма повышается в 100-1000 раз. АТФ гидролитически расщепляется с помощью миозин-АТФ-фазы до АДФ и неорганического фосфата. Расщепление одного моля АТФ обеспечивает около 48 кДж энергии. 40-50% этой энергии преобразуется в механическую работу, а 50-60% превращается в тепло. В естественных условиях в мышце лишь 20-30% всех энерготрат идет на механическую работу, поскольку часть энергии используется для работы ионных насосов и окислительного восстановления АТФ. Для поддержания длительной работы мышц требуется постоянное восстановление АТФ с той же скоростью, с какой она расходуется.

Ресинтез АТФ осуществляется в мышце *анаэробным* (без участия кислорода) и *аэробным* (с участием кислорода) путем. Для образования АТФ в сокращающейся мышце могут действовать три энергетические системы: фосфагенная, или АТФ-КрФ система, гликолитическая и окислительная. Эти системы отличаются по энергетической емкости, то есть по максимальному количеству образуемой энергии и энергетической мощности, то есть по максимальному количеству энергии, образующейся в единицу времени.

Восстановление АТФ во время сокращения осуществляется почти мгновенно, как только она расщепляется до АДФ. Происходит это за счет энергии другого высокоэнергетического фосфатного соединения — креатинфосфата (КрФ). Фосфагенная система (АТФ-КрФ) обладает наибольшей мощностью. Однако ее емкость сравнительно невелика. Поэтому, ресинтез АТФ за счет распада КрФ используется лишь в самом начале любой работы, когда еще ни гликолитическая, ни, тем более, окислительная системы не успевают развернуться, а так же при работе максимальной мощности, при которой только анаэробная фосфагенная система способна осуществлять ресинтез АТФ с подобной скоростью. Правда, такая работа не может продолжаться более 5-6 с.

В основе деятельности гликолитической системы лежит процесс анаэробного расщепления углеводов (гликогена, глюкозы) до молоч-

ной кислоты. При этом каждая молекула глюкозы дает энергию для образования 3 молекул АТФ. Во время этой реакции скорость образования АТФ в 2–3 раза выше, а механическая работа в 2–3 раза больше, чем при длительной аэробной работе. Однако, емкость гликолитической системы намного меньше, чем окислительной (хотя в 2,5 раза больше, чем фосфагенной). Поэтому работа при анаэробном гликолизе в качестве ведущего источника энергии может продолжаться лишь короткое время — от 20 с до 1–2 мин. Заканчивается такая работа на фоне значительного накопления молочной кислоты в клетках и в крови.

Таким образом, гликолитическая энергетическая система функционирует в том случае, когда сокращающиеся мышцы снабжаются кислородом в недостаточной степени. По мере удлинения времени работы и развертывания кислородтранспортной системы (на это уходит 2–3 мин), ресинтез АТФ начинает осуществляться, в основном, за счет окислительного фосфорилирования.

При продолжительной и мало интенсивной работе потребности мышц в кислороде удовлетворяются полностью. Необходимая для ресинтеза АТФ энергия поступает в результате окисления углеводов и жиров. Чем больше мощность работы, тем относительно меньше энергетический вклад окисляемых жиров в общую энергопродукцию сокращающихся мышц.

При работе очень большой мощности окисляются, в основном, углеводы, а при малоинтенсивной — жиры. При аэробном расщеплении одной молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ, то есть значительно больше, чем в процессе анаэробного гликолиза. Емкость окислительной энергетической системы в тысячи раз превышает емкость фосфагенной и гликолитической систем. Именно поэтому, при достаточном кровоснабжении мышечных волокон и поступлении к ним кислорода, работа может выполняться мышцами на протяжении многих часов.

## 4.2. Функциональные особенности гладких мышц.

*Гладкие мышцы* находятся в стенках внутренних органов и кровеносных сосудов. Регуляция их тонуса и сократительной активности осуществляется эфферентными волокнами симпатической и парасимпатической нервной системы, а также местными гуморальными и физическими воздействиями.

Сократительный аппарат гладких мышц, как и скелетных, состоит из толстых миозиновых и тонких актиновых нитей. Вследствие их нерегулярного распределения клетки гладких мышц не имеют характерной для скелетной и сердечной мышцы поперечной исчерченности. Гладкомышечные клетки имеют веретенообразную форму, длину 50–400 мкм и толщину 2–10 мкм. Они отделены друг от друга узкими щелями (60–150 нм). Возбуждение электротонически распространяется по мышце от клетки к клетке через особые плотные контакты (*нексусы*) между плазматическими мембранами соседних клеток.

Волокна гладких мышц сокращаются в результате относительного скольжения миозиновых и актиновых нитей, но скорость их сокращения и скорость расщепления АТФ в 100–1000 раз меньше, чем в скелетных мышцах. Поэтому гладкие мышцы хорошо приспособлены к длительному тоническому сокращению без развития утомления. При этом их энерготраты крайне невелики. По своим функциональным особенностям гладкие мышцы подразделяются на мышцы, *обладающие и не обладающие спонтанной активностью.*

Гладкие мышцы, *обладающие спонтанной активностью,* способны сокращаться и при отсутствии прямых возбуждающих нервных и гуморальных воздействий (например, ритмические сокращения гладких мышц кишечника). Потенциал покоя таких клеток постоянно спонтанно колеблется в пределах 30–70 мВ ("дрейф"). В том случае, когда потенциал покоя в результате такого "дрейфа" снижается до некоего критического уровня, возникает потенциал действия, вызывающий сокращение мышечного волокна. Длительность потенциала действия гладкомышечных волокон намного больше, чем у волокон поперечнополосатой мускулатуры (несколько секунд). Продолжительность самого сокращения также превышает несколько секунд. Особенно медленно протекает расслабление. Возникающее в одной группе клеток возбуждение распространяется по всей мышце со скоростью не превышающей 2–10 см/с, то есть намного меньшей, чем по скелетной мышце.

Спонтанная активность гладкомышечных клеток связана и с их растяжением, вызывающим деполяризацию мембраны мышечного волокна, возникновение серии распространяющихся потенциалов действия, с последующим сокращением клетки.

Гладкие мышцы, *не обладающие спонтанной активностью* сокращаются под влиянием импульсов вегетативной нервной системы. Так, в отличие от мышц кишечника, мышечные клетки артерий, семенных протоков и радужки обладают слабой спонтанной активностью, или вообще не проявляют ее. Отдельные нервные импульсы не способны вызвать пороговую деполяризацию таких клеток и их сокращение. Потенциал действия волокна с последующим сокращением возникает лишь при поступлении к нему серии импульсов с частотой 1 имп/с и выше. В гладких мышцах, не обладающих спонтанной активностью возбуждение также передается от одной клетки к последующим через плотные контакты их мембран.

*Электромеханическое сопряжение.* Так же, как и в скелетной мускулатуре, сокращение гладкомышечной клетки возникает в ответ на развитие в ней потенциала действия. Возбуждение клетки вызывает увеличение входа ионов кальция через мембрану клетки и их освобождение из внутриклеточных хранилищ. В результате этого повышается концентрация ионов кальция в саркоплазме и, соответственно, активируются сократительные структуры. Происходит это благодаря тому, что ионы кальция вместе с кальций связывающим белком кальмодулином активируют особый фермент (киназу легких цепей миозина), который переносит фосфатную группу с АТФ на миозин, инициируя взаимодействие актина с миозином, а, следовательно, и сокращение.

Подобно скелетной и сердечной мышцам гладкие мышцы расслабляются, если концентрация ионов кальция снижается ниже $10^{-8}$ моль/л. Однако в связи со слаборазвитым саркоплазматическим ретикулумом и медленным переносом ионов кальция через мембрану клетки, расслабление происходит гораздо медленнее, чем в случае поперечно-полосатых волокон скелетных мышц.

## 4.3. Интегративные механизмы вегетативного обеспечения мышечной деятельности.

Различные виды мышечной деятельности осуществляются лишь при взаимодействии соматических и вегетативных функций. Это проявляется, например, при динамической аэробной работе, когда потребление кислорода растет с увеличением интенсивности работы, а аэробная выносливость человека лимитируется производительностью сердца и способностью мышц извлекать кислород из крови. При тяжелых физических нагрузках МОК возрастает в 5–8 раз, а суммарный кровоток через сокращающиеся мышцы — в 15–35 раз. Это приводит к повышению потребления кислорода организмом в целом в 10–25 раз, а скелетными мышцами — в 50–100 раз (рис.4.10). Ведущую роль в столь значительном увеличении доставки и потреб-

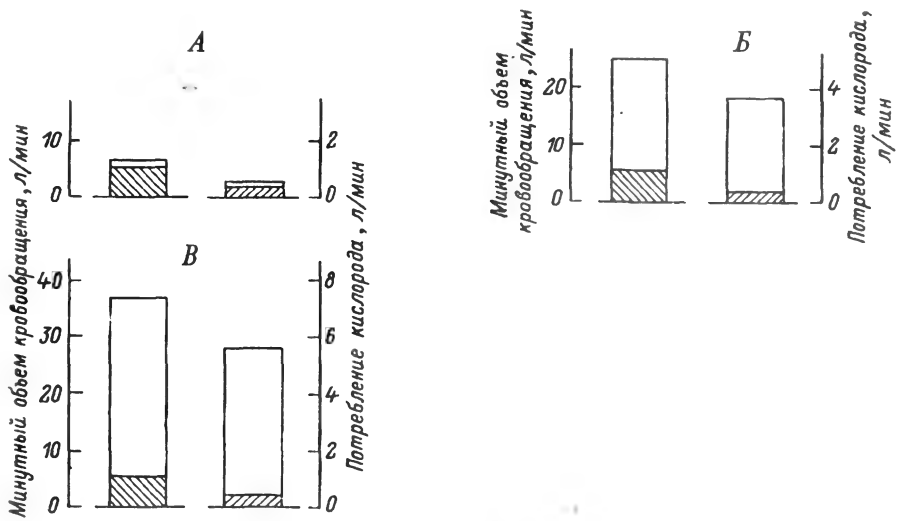



**Рис.4.10.** Минутный объем кровообращения и кровоток через скелетные мышцы.

Общее потребление кислорода и потребление кислорода мышцами в покое (А), при тяжелой физической работе у нетренированных (Б) и тренированных (В) лиц.

Незаштрихованная часть столбиков — доли потребления минутных объемов крови и кислорода скелетными мышцами; заштрихованная часть — кровоток и потребление кислорода в прочих органах и тканях.

ления кислорода играет ***симпато-адреналовая система***. Источником информации нервных центров, регулирующих характер и степень изменения активности висцеральных функций при работе является ***моторная команда*** к скелетным мышцам и ***интенсивность афферентной импульсации*** от рецепторных образований, расположенных как в скелетных мышцах (свободные нервные окончания, проприорецепторы), так и вне их (в сосудах, сердце, легких, нервных центрах).

При мышечной работе значительно (на 50–400%) возрастает концентрация в крови адреналина и норадреналина. Причем, чем интенсивнее работа, тем стремительнее нарастает в крови содержание катехоламинов. То есть, работа мышц активирует симпато-адреналовую систему. Повышенная активность последней, в свою очередь, способствует увеличению эффективности мышечной работы. Увеличение концентрации катехоламинов в крови во время мышечной работы вызывает адаптивные реакции, направленные, в целом, на повышение работоспособности человека. Усиливаются гликогенолитические процессы в мышцах и печени, повышающие анаэробную работоспособность скелетных мышц; усиливаются окислительные процессы в мышцах и, следовательно, теплопродукция; повышается распад жиров; возрастает тонус сосудов неактивных органов и тканей, способствуя перераспределению МОК в сторону усиленно работающих мышц; усиливаются и учащаются сердечные сокращения; ослабляется сокращение гладких мышц бронхов, желудка, кишечника; повышается сила сокращения скелетных мышц (особенно —утомленных); увеличивается возбудимость рецепторов (зрительного, слухового и др.), улучшая тем самым восприятие внешних раздражителей; повышается возбудимость центральной нервной системы.

При мышечной работе в системе кровообращения происходят изменения, суть которых состоит в следующем. Во-первых, расширение мышечных сосудов позволяет в десятки раз увеличить объем крови, притекающей к сокращающимся мышечным волокнам. Во-вторых, возросшие запросы мышц на кровоток обеспечиваются значительным увеличением МОК и его перераспределением в пользу работающих мышц. В-третьих, уменьшается объем циркулирующей крови и осуществляется перераспределение его в область сосудистой системы работающих мышц. В-четвертых, повышается системное АД.

Между МОК и потреблением человеком кислорода (мощностью работы) существует прямопропорциональная зависимость в диапазоне от условий покоя до максимальной аэробной работы. Увеличение МОК достигается повышением ЧСС и возрастанием систолического объема. Основными механизмами возрастания МОК являются: усиление положительных хроно- и инотропных влияний на сердце вследствие повышения активности симпатической нервной системы и увеличения секреции катехоломинов мозговым слоем надпочечников; снижение отрицательных хроно- и инотропных влияний на сердце в результате торможения активности парасимпатической нервной системы; увеличение венозного возврата крови к сердцу и усиление благодаря этому эффекта механизма Франка-Старлинга.

Усиление функции сердца при работе начинается одновременно с расширением сосудов скелетных мышц, но заканчивается несколько позже (через 2–4 мин). Чем тяжелее работа, тем большая часть МОК направляется к активным мышцам (в том числе, к дыхательным и миокарду) и коже (для увеличение теплоотдачи), достигая при максимальных аэробных нагрузках 80–90%. Способствует этому процессу уменьшение кровоснабжения "неактивных" органов и тканей. В основе перераспределения кровотока при мышечной работе лежат: рефлекторное сужение артериальных и венозных сосудов, реактивных мышц, желудочно–кишечного тракта, почек; расширение сосудов скелетных мышц и миокарда.

Во время интенсивной мышечной работы в результате перехода некоторого количества плазменной жидкости из сосудистого русла в интерстиций (вследствие повышения капиллярного гидростатического давления) уменьшается объем циркулирующей крови. Это приводит к увеличению гематокрита и, следовательно, кислородной емкости крови. Возрастают также буферные свойства крови вследствие повышения концентрации плазменных белков. Все это способствует повышению физической работоспособности человека.

В увеличении кровоснабжения активных мышц существенную роль играет повышение системного АД. Несмотря на снижение сосудистого сопротивления в работающих мышцах, АД все же возрастает благодаря значительному усилению работы сердца и повышению сопротивления сосудов в неактивных органах и тканях. Оба эти механизма есть результат активации симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Причинами усиления симпатических воздействий на сердце и сосуды являются иррадиация возбуждения из моторной зоны коры на нервные центры управления сердечно–сосудистой системой, а также рефлекторное возбуждение этих центров химическими и механическими стимулами, действующими на рецепторы самих работающих мышц.

Насыщение кислородом многократно возросшего объема крови, протекающего через легкие, обеспечивается соответствующим усилению легочной вентиляции. Поэтому она возрастает пропорционально мощности физической нагрузки в линейной зависимости с величиной потребления $O_2$ и выделения $CO_2$. При максимальной аэробной работе легочная вентиляция в 15–25 раз превышает уровень покоя (4–6 л/мин), достигая в зависимости от степени физической тренированности, пола и возраста человека 70–130 л/мин. Значительно увеличивается при работе также диффузионная способность легких, то есть количество $O_2$, диффундирующего через легочную мембрану за 1 мин, при разнице парциальных давлений этого газа по обе стороны в 1 мм рт.ст.

При мышечной работе химические изменения в артериальной крови не являются основным стимулом для усиления легочной вентиляции (см. главу 8). Главной причиной увеличения вентиляции легких, особенно, в начале работы, являются нейрогенные механизмы. Гуморальные факторы включаются лишь спустя некоторое время (через 1–2

мин), обеспечивая объем легочной вентиляции на уровне, достаточном для поддержания постоянства газового состава крови.

Конечным результатом усиления деятельности всех звеньев кислород–транспортной системы в зависимости от мощности выполняемой работы и объема активных мышечных групп, является строго детермированное с запросами метаболизма увеличение скорости потребления кислорода.

Таким образом, интегративные процессы, обеспечивающие человеку возможность совершать мышечную работу, состоят в следующем. В соответствии с программой предстоящей физической работы отдельные мышцы и их группы получают от высших двигательных центров моторную команду, определяющую число активируемых ДЕ, частоту и общую продолжительность их возбуждения. В соответствии с этой командой включаются энергетические системы мышц, способные обеспечить сократительные процессы необходимым количеством АТФ. Одновременно с этим включаются местные механизмы (метаболические, биофизические), приводящие к расширению внутримышечных сосудов и усилению в них кровотока до величин, способных, в принципе, удовлетворять запросы метаболизма. Однако реализации этого процесса препятствует периодическое или постоянное (в зависимости от режима сокращения мышц) механическое сжатие сосудов. Увеличение кровоснабжения работающих мышц и доставки к ним кислорода невозможно только за счет местных процессов. Поэтому одновременно с ними с первых же секунд работы мышцы повышается активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, а вслед за этим и выброс в кровь из надпочечников адреналина и норадреналина. Эти механизмы приводят к значительному возрастанию производительности сердца и легочной вентиляции, увеличению АД и более эффективному перераспределению МОК, повышению эффективности использования сокращающимися мышцами энергетических субстратов, улучшению нервных процессов управления движениями, замедлению скорости развития утомления.

Предельные возможности усиления мышечного кровотока не безграничны, поэтому конкретные пути ресинтеза АТФ и, следовательно, адекватного снабжения работающих мышечных волокон энергией, определяются мощностью выполняемой работы. Лишь при работах умеренной и средней мощности возможности кардиореспираторной системы и локальные механизмы, обеспечивающие способность мышечных клеток утилизировать кислород крови, оказываются достаточными, чтобы удовлетворить запросы метаболизма сокращающихся мышц и, следовательно, поддерживать их работу длительное время без выраженных признаков утомления. Чем больше отстает кровоснабжение мышц от их метаболических запросов, тем в большей мере энергетическое обеспечение мышечной деятельности осуществляется за счет анаэробных процессов, тем более утомительной и короткой по продолжительности будет выполняемая физическая работа.

# Глава 5. Эндокринные функции.

Эндокринные функции или функции внутренней секреции (инкреции) присущи многим специализированным клеткам, тканям и органам, функционально объединяемым в эндокринную систему организма. Как уже указывалось в главе 3, эндокринными функциями обладают: 1) органы или железы внутренней секреции, 2) эндокринная ткань в органе, функция которого не сводится лишь к внутренней секреции, 3) клетки, обладающие наряду с эндокринной и неэндокринным функциями. Эти три вида структур и образуемые ими гормоны приведены в таблице 5.1.

## 5.1. Функции гипофиза.

*Гипофиз* представляет собой эндокринный орган, в котором объединены одновременно три железы, соответствующие его отделам или долям. Передняя доля гипофиза получила название *аденогипофиза*. По морфологическим критериям это железа эпителиального происхождения, содержащая несколько типов эндокринных клеток. Задняя доля гипофиза, или *нейрогипофиз*, образуется в эмбриогенезе как выпячивание вентрального гипоталамуса и имеет общее с ним нейроэктодермальное происхождение. В нейрогипофизе локализованы веретенообразные клетки — питуициды и аксоны гипоталамических нейронов. Третья, или *промежуточная доля* гипофиза, как и передняя —эпителиального происхождения, у человека практически отсутствует, но отчетливо выражена, например, у грызунов, мелкого и крупного рогатого скота. У человека функцию промежуточной доли гипофиза выполняет небольшая группа клеток передней части задней доли, эмбриологически и функционально связанных с аденогипофизом.

Кровоснабжение аденогипофиза и нейрогипофиза характеризуется особенностями, во многом определяющими их функции. Артериальные ветви внутренней сонной артерии и вилизиевого круга образуют верхнюю и нижнюю гипофизарные артерии. Верхняя гипофизарная артерия образует мощное капиллярное сплетение в срединном возвышении гипоталамуса, капилляры сливаясь формируют несколько длинных воротных вен, по ножке гипофиза спускающихся в аденогипофиз и вновь образующих в передней доле сеть синусоидальных капилляров. Следовательно, передняя доля гипофиза прямого артериального снабжения не получает, а кровь в нее поступает из срединного возвышения через воротную систему гипофиза. Эти особенности кровоснабжения гипофиза играю основную роль в регуляции функций передней доли, поскольку аксоны нейросекреторных клеток гипоталамуса в области срединного возвышения образуют

**Таблица 5.1.** Органы, ткани и клетки с эндокринной функцией

| № п/п | Органы | Ткань, клетки | Гормоны |
|---|---|---|---|
| | | **1. ЭНДОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ** | |
| 1. | ГИПОФИЗ | | |
| | а) аденогипофиз | Кортикотрофы | Кортикотропин<br>Меланотропин |
| | | Гонадотрофы | Фоллитропин<br>Лютропин |
| | | Тиреотрофы | Тиреотропин |
| | | Соматотрофы | Соматотропин |
| | | Лактотрофы | Пролактин |
| | б) нейрогипофиз | Питуициты | Вазопрессин<br>Окситоцин |
| 2. | НАДПОЧЕЧНИКИ | | |
| | а) корковое вещество | Клубочковая зона | Минералокортикоиды |
| | | Пучковая зона | Глюкокортикоиды |
| | | Сетчатая зона | Половые стероиды |
| | б) мозговое вещество | Хромаффинные клетки | Адреналин (Норадреналин) |
| 3. | ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА | Фолликулярные тиреоциты | Трийодтиронин<br>Тетрайодтиронин |
| | | К-клетки | Кальцитонин |
| 4. | ОКОЛОЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ | | |
| | | Главные клетки | Паратирин |
| | | К-клетки | Кальцитонин |
| 5. | ЭПИФИЗ | Пинеоциты | Мелатонин |
| | | **2. ОРГАНЫ С ЭНДОКРИННОЙ ТКАНЬЮ** | |
| 6. | ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА | | |
| | | Островки Лангерганса | |
| | | альфа-клетки | Глюкагон |
| | | бета-клетки | Инсулин |
| | | дельта-клетки | Соматостатин |
| 7. | ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ | | |
| | а) семенники | Клетки Лейдига | Тестостерон |
| | | Клетки Сертоли | Эстрогены<br>Ингибин |
| | б) яичники | Клетки гранулезы | Эстрадиол<br>Эстрон<br>Прогестерон |
| | | Желтое тело | Прогестерон |
| | | **3. ОРГАНЫ С ИНКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИЕЙ КЛЕТОК** | |
| 8. | ПЛАЦЕНТА | Синцитиотрофобласт | Хорионический гонадотропин<br>Пролактин |
| | | Цитотрофобласт | Эстриол<br>Прогестерон |
| 9. | ТИМУС | Тимоциты | Тимозин, Тимопоэтин |
| 10. | ПОЧКА | ЮГА | Ренин |
| | | Интерстиций | Эритропоэтин |
| | | Канальцы | Кальцитриол |
| 11. | СЕРДЦЕ | Миоциты предсердий | Атриопептид<br>Соматостатин<br>Ангиотензин-II |

аксовазальные контакты и нейросекрет с регуляторными пептидами через воротные сосуды поступает в аденогипофиз. Задняя доля гипофиза получает артериальную кровь из нижней гипофизарной артерии. Наиболее интенсивный кровоток имеет место в аденогипофизе, при этом его уровень (0,8 мл/г/мин) выше, чем в большинстве других тканей организма.

Венозные сосуды аденогипофиза впадают в венулы нейрогипофиза. Венозный отток из гипофиза осуществляется в пещеристый венозный синус твердой мозговой оболочки (меньшая часть) и далее в общий кровоток. Большая часть крови оттекает ретроградно в срединное возвышение, что играет определяющую роль в реализации механизмов обратной связи между гипофизом и гипоталамусом. Артериальные сосуды гипофиза получают симпатическую иннервацию по постганглионарным волокнам, тянущимся вдоль сосудистой сети.

**Функции аденогипофиза**. Структура передней доли гипофиза представлена 8 типами клеток, из которых основная секреторная функция присуща хромафильным клеткам 5 групп. Выделяют следующие типы клеток: 1) ацидофильные красные клетки с мелкими гранулами или соматотрофы — вырабатывают соматотропин (СТГ, гормон роста); 2) ацидофильные желтые клетки с крупными гранулами или лактотрофы — вырабатывают пролактин; 3) базофильные тиреотрофы — вырабатывают тиреотропин (тиреотропный гормон — ТТГ); 4) базофильные гонадотрофы —вырабатывают гонадотропины: фоллитропин (фолликулостимулирующий гормон — ФСГ) и лютропин (лютеинизирующий гормон — ЛГ); 5) базофильные кортикотрофы —вырабатывают кортикотропин (адренокортикотропный гормон — АКТГ). Кроме того, также как и в клетках промежуточной доли, в базофильных кортикотрофах образуются бета–эндорфин и меланотропин, поскольку все эти вещества происходят из общей молекулы предшественника липотропинов.

Таким образом, в аденогипофизе синтезируются и секретируются пять основных типов гормонов: кортикотропин, гонадотропины (фоллитропин и лютропин), тиреотропин, пролактин и соматотропин. Первые три из них обеспечивают гипофизарную регуляцию периферических эндокринных желез (коры надпочечников, половых желез и щитовидной железы), т.е. участвуют в реализации гипофизарного пути управления. Для двух других гормонов (соматотропина и пролактина) гипофиз выступает в роли периферической эндокринной железы, поскольку эти гормоны сами действуют на ткани-мишени (рис.5.1.). Регуляция секреции аденогипофизарных гормонов осуществляется с помощью гипоталамических нейропептидов, приносимых кровью воротной системы гипофиза. Регуляторные нейропептиды называют "*либеринами*", если они стимулируют синтез и секрецию аденогипофизарных гормонов, или "*статинами*", если они останавливают гормональную продукцию аденогипофиза. Не для всех гипофизарных гормонов установлены статины, хотя соматостатин может тормозить продукцию не только соматотропина, но и других гормонов.

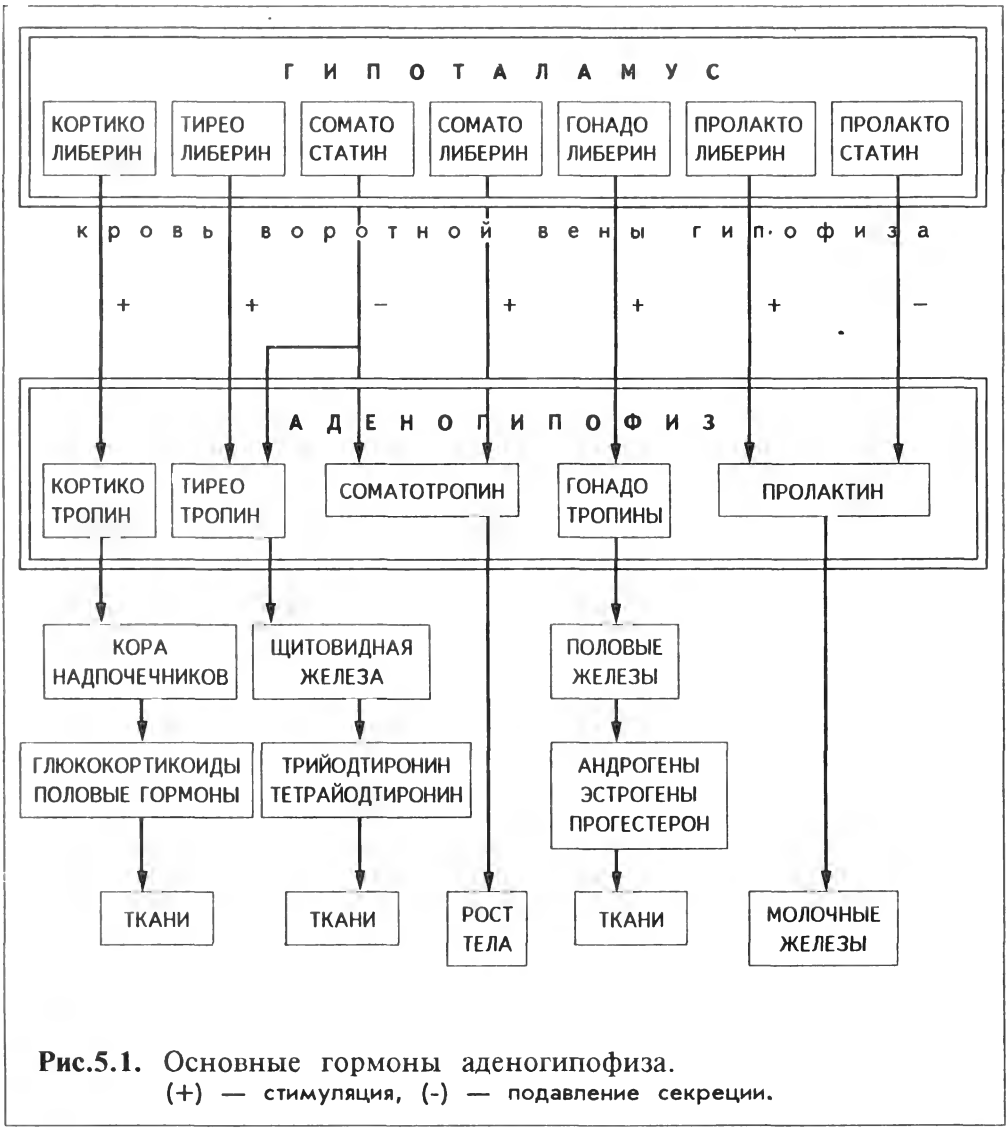



**Рис.5.1.** Основные гормоны аденогипофиза.
(+) — стимуляция, (-) — подавление секреции.

Регуляция секреции и физиологические эффекты кортикотропина. ***Кортикотропин*** является продуктом расщепления крупного (239 аминокислот) гликопротеина проопиомеланокортина, образующегося базофильными кортикотрофами. Этот белок делится на две части, одна из которых при расщеплении служит источником кортикотропина и меланотропина, а вторая, называемая липотропином, — расщепляясь дает кроме меланотропина морфиноподобный пептид эндорфин, играющий важнейшую роль в антиноцицептиновой (антиболевой) системе мозга и в модуляции секреции гормонов аденогипофиза.

Секреция кортикотропина происходит постоянно пульсирующими вспышками с четкой суточной ритмичностью. Наивысшая концентрация гормона в крови отмечается в утренние часы, а наиболее

низкая — с 22 до 2 часов ночи. Регуляция секреции представлена прямыми и обратными связями. Прямые связи реализуются ***кортиколиберином*** гипоталамуса, а обратные запускаются содержанием в крови гипофиза кортикотропина и уровнем гормона коры надпочечников кортизола в системной циркуляции. Обратная связь имеет отрицательную направленность и замыкается как на уровне гипоталамуса (подавление секреции кортиколиберина), так и гипофиза (торможение секреции кортикотропина). Продукция кортикотропина резко возрастает при действии на организм сильных раздражителей, например, холода, боли, физической нагрузки, эмоций, а также под влиянием гипогликемии (снижение сахара в крови).

***Физиологические эффекты*** кортикотропина делят на ***надпочечниковые*** и ***вненадпочечниковые***. Надпочечниковое действие гормона является основным и заключается в стимуляции (через системы аденилатциклаза–цАМФ и $Ca^{++}$) клеток пучковой зоны коры надпочечников, секретирующей глюкокортикоиды (кортизол и кортикостерон). Значительно меньший эффект кортикотропин оказывает на клетки клубочковой и пучковой зон коры надпочечников, т.е. на продукцию минералокортикоидов и половых стероидов. Под влиянием кортикотропина усиливается ***стероидогенез*** (синтез гормонов), за счет повышения образования и активации транскрипции генов, что при избытке гормона вызывает гипертрофию и гиперплазию коры надпочечников.

Вненадпочечниковое действие кортикотропина заключается в следующих эффектах: 1) липолитическое действие на жировую ткань, 2) повышение секреции инсулина и соматотропина, 3) гипогликемия из–за стимуляции секреции инсулина, 4) повышенное отложение меланина с гиперпигментацией из–за родства молекулы гормона с меланотропином.

Избыток кортикотропина сопровождается развитием гиперкортицизма с преимущественным увеличением секреции надпочечниками кортизола и носит название "болезнь Иценко–Кушинга". Основные проявления типичны для избытка глюкокортикоидов. Дефицит кортикотропина ведет к недостаточности глюкокортикоидов с выраженными метаболическими сдвигами и снижением устойчивости организма к влияниям среды.

Регуляция секреции и физиологические эффекты гонадотропинов. Секреция ***гонадотропинов*** из специфических гранул гипофизарных клеток имеет четко выраженную цикличность как у мужчин, так и особенно у женщин, о чем речь будет идти в разделе, посвященном половым гормонам. Молекулы гонадотропинов секретируются с прикрепленными на конце углеводных цепей гликопротеида сиаловыми кислотами, что защищает их от разрушения в печени. Как ***фоллитропин***, так и ***лютропин*** образуются и секретируются одними и теми же клетками и активация их секреции обеспечивается единым ***гонадолиберином*** гипоталамуса. Эффект последнего на секрецию как фоллитропина, так и лютропина, или обоих гонадотропинов вместе, зависит от циклических изменений содержания в крови половых гормонов — эстрогенов, прогестерона

и тестотерона (отрицательная обратная связь). Главный тормозной эффект на продукцию фоллитропина оказывает по механизму обратной связи гормон семенников — *ингибин*. Тормозит секрецию гонадотропинов гормон аденогипофиза пролактин; выделение лютропина угнетают и глюкокортикоиды.

Реализация *эффектов* гонадотропинов осуществляется через систему аденилатциклаза–цАМФ. Основное действие они оказывают на половые железы, причем не только на образование и секрецию половых гормонов, но и на функции яичников и семенников. Фоллитропин связывается с рецепторами клеток примордиального фолликула в яичниках и клеток Сертоли в семенниках, приводя к четкому морфогенетическому эффекту в виде роста фолликулов яичника и пролиферации клеток гранулезы у женщин, росту яичек, пролиферацию клеток Сертоли и сперматогенезу у мужчин. В продукции половых гормонов фоллитропин оказывает вспомогательный эффект, готовя секреторные структуры к действию лютропина и стимулируя ферменты биосинтеза половых стероидов. Лютропин вызывает овуляцию и рост желтого тела в яичниках, стимулирует клетки Лейдига в семенниках. Он является ключевым гормоном стимуляции образования и секреции половых гормонов: эстрогенов и прогестерона в яичниках, андрогенов в семенниках. Для оптимального развития гонад и секреции половых гормонов необходимо синергичное действие фоллитропина и лютропина, поэтому их часто объединяют единым названием гонадотропины.

Регуляция секреции и физиологические эффекты тиреотропина. *Тиреотропин* — гликопротеидный гормон аденогипофиза секретируется непрерывно, с четкими колебаниями в течение суток, при этом максимум содержания в крови приходится на часы, предшествующие сну. Секреция тиотропина стимулируется *тиреолиберином* гипоталамуса, а подавляется *соматостатином*. По механизму отрицательной обратной связи регуляция осуществляется содержанием в крови гормонов щитовидной железы (трийодтиронина и тетрайодтиронина), секрецию которых тиреотропин усиливает. Замыкание обратной связи возможно как на уровне гипоталамуса (подавление продукции тиреолиберина), так и гипофиза (подавление секреции тиреотропина). Тормозят секрецию тиреотропина и глюкокортикоиды. Тиреотропин секретируется в повышенных количествах при действии на организм низкой температуры, другие же воздействия — травма, боль, наркоз — секрецию гормона подавляют.

Тиреотропин связывается со специфическим рецептором фолликулярных клеток щитовидной железы и вызывает метаболические реакции с помощью четырех вторичных посредников: цАМФ, инозитол–3–фосфата, диацилглицерола и комплекса Са + кальмодулин. Под влиянием тиреотропина в клетках фолликулов щитовидной железы меняются все виды обмена веществ, ускоряется захват иода и осуществляется синтез тиреоглобулина и тиреоидных гормонов. Тиреотропин увеличивает секрецию гормонов щитовидной железы активацией гидролиза тиреоглобулина. Благодаря увеличению синтеза РНК и белка тиреотропин вызывает увеличение массы щитовидной

железы. Внетиреоидное действие тиреотропина проявляется повышением образования гликозаминогликанов в коже, подкожной и заорбитальной клетчате. Это обычно бывает из-за реализации обратной связи при недостаточной продукции гормонов щитовидной железы, например, при дефиците иода. Избыточная секреция тиреотропина приводит к появлению зоба, гиперфункции щитовидной железы с эффектами избытка тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз), пучеглазию (экзофтальм), что в совокупности называют "Базедова болезнь".

Регуляция секреции и физиологические эффекты соматотропина. *Соматотропин* секретируется аденогипофизарными клетками непрерывно и "вспышками" через 20–30 минут с отчетливой суточной ритмикой. Секреция регулируется гипоталамическими нейропептидами *соматолиберином* и *соматостатином*. Повышение секреции соматотропина происходит во время глубокого сна, на ранних его стадиях (народная мудрость гласит: "человек растет, когда спит"), после мышечных нагрузок, под влиянием травм и инфекций. Стимулируют продукцию соматотропина вазопрессин и эндорфин, а также изменения обмена веществ. Так, гипогликемия активирует секрецию соматолиберина и соматотропина, а гипергликемия — тормозит; избыток аминокислот и снижение свободных жирных кислот в крови активируют секрецию. Эти влияния реализуются через специальные рецепторные нейроны гипоталамуса, воспринимающие сдвиги химизма крови и участвующие в регуляции обмена веществ.

*Физиологические эффекты* соматотропина связаны с его влияниями на обмен веществ, большинство из которых опосредуется специальными гуморальныи факторами (гормонами) печени и костной ткани, получившими название *соматомедины* (от слова медиатор — посредник). Поскольку эффекты соматомединов на обмен веществ во многом сходны с эффектами инсулина, их нередко еще называют инсулино-подобные факторы роста. Эти эффекты проявляются, в частности, в облегчении утилизации глюкозы тканями, активации в них синтеза белка и жира. Соматомедины опосредуют эффекты соматотропина благодаря специфическим влияниям на хрящевую ткань: стимуляции включения сульфата в синтезируемые протеогликаны, стимуляции включения тимидина в образуемую ДНК, активации синтеза РНК и белка. В то же время дифференцировка прехондроцитов, повышение транспорта аминокислот через их клеточную мембрану обеспечивается не соматомединами, а самим соматотропином. Хотя соматомедины и называют инсулиноподобными факторами роста, рецепторы клеточной мембраны для них отличаются от рецепторов инсулина. Описанные эффекты характерны для кратковременного действия соматотропина или ранней фазы его влияния.

При длительной и чрезмерной секреции соматотропина, хотя и сохраняется действие соматомединов на хрящевую ткань, но в целом эффекты соматотропина приобретают четкие контринсулярные черты. Они проявляются в изменениях углеводного и жирового обмена в тканях. Так, соматотропин вызывает гипергликемию из-за

распада гликогена в печени и мышцах и угнетения утилизации глюкозы в тканях, благодаря повышению секреции глюкагона островками Лангерганса поджелудочной железы. Соматотропин увеличивает и секрецию инсулина островками Лангерганса, как за счет прямого стимулирующего действия, так и благодаря гипергликемии. Но в то же время соматотропин активирует инсулиназу печени — фермент, разрушающий инсулин, и вызывает инсулинорезистентность тканей. Подобное сочетание стимуляции секреции инсулина с его разрушением и подавлением эффекта в тканях может вести к сахарному диабету, который по происхождению называют гипофизарным. Как антогонист инсулина, гипофиз проявляет свои эффекты и в метаболизме липидов. Гормон оказывает пермиссивное (облегчающее) действие по отношению к эффектам катехоламинов и глюкокортикидов, следствием чего является стимуляция липолиза жировой ткани, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, избыточное образование кетоновых тел в печени (кетогенный эффект) и даже жировая инфильтрация печени. Инсулинорезистентность тканей может быть связана и с этими сдвигами жирового обмена.

Избыточная секреция соматотропина, если она возникает в раннем детстве, ведет к развитию гигантизма с пропорциональным развитием конечностей и туловища. В юношеском и зрелом возрасте при этом усиливается рост эпифизарных участков костей скелета, зон с незавершенным окостенением, что получило название акромегалия. Растут кисти и стопы, нос, подбородок и т.д. Увеличиваются в размерах и внутренние органы, что называют *спланхомегалия*. При врожденном дефиците соматотропина формируется карликовость, называемая "*гипофизарный нанизм*". После выхода в 1726 г. романа Дж. Свифта "Путешествия Гулливера" таких людей стали называть лилипутами. Приобретенный дефицит гормона в зрелом возрасте выраженного морфогенетического эффекта не вызывает.

Регуляция секреции и физиологические эффекты пролактина. Синтез и секреция аденогипофизом *пролактина* регулируется гипоталамическими нейропептидами — ингибитором пролактостатином и стимулятором пролактолиберином. Образование этих гипоталамических пептидов происходит в дофаминергических нейронах гипоталамуса. Секреция пролактина зависит и от уровня в крови эстрогенов, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов.

Основным органом-мишенью пролактина является молочная железа, где гормон стимулирует развитие специфической ткани и лактацию, оказывая свой эффект после связывания со специфическим рецептором с помощью вторичного посредника цАМФ. В молочных железах пролактин влияет именно на процессы образования молока, а не на его выделение. При том гормон стимулирует синтез белка — лактальбумина, а также жиров и углеводов молока. Для регуляции роста и развития молочных желез синергистами пролактина являются эстрогены, но при начавшейся лактации эстрогены — антагонисты пролактина. Секреция пролактина стимулируется рефлекторно актом сосания.

Кроме влияния на молочные железы пролактин оказывает ряд других *эффектов* в организме. Он способствует поддержанию секреторной активности желтого тела в яичниках и образованию прогестерона. Пролактин является одним из регуляторов водно-солевого обмена организма, уменьшая экскрецию воды и электролитов, усиливает эффекты альдостерона и вазопрессина, стимулирует рост внутренних органов, эритропоэз, способствует появлению инстинкта материнства. Помимо усиления синтеза белка, пролактин повышает образование жира из углеводов, способствуя послеродовому ожирению.

**Функции нейрогипофиза**. Нейрогипофиз не образует, а лишь накапливает и секретирует нейрогормоны супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса — ***вазопрессин*** и ***окситоцин***. Оба гормона находятся в гранулах в связи со специальными белками — ***нейрофизинами***. В процессе секреции содержимое гранул путем экзоцитоза поступает в кровь.

Регуляция секреции и физиологические эффекты вазопрессина. Секреция ***вазопрессина*** обеспечивается его синтезом в гипоталамических нейронах и регулируется тремя типами стимулов: 1) сдвигами осмотического давления и содержания натрия в крови, воспринимаемыми интероцепторами сосудов и сердца (осмо-, натрио-, волюмо- и механорецепторы), а также непосредственно гипоталамическими нейронами, воспринимающими сдвиг концентрации натрия в крови и микросреде клеток; 2) активацией гипоталамических ядер при эмоциональном и болевом стрессе, физической нагрузке, 3) гормонами плаценты и ангиотензином-II, как содержащимся в крови, так и образуемом в мозге.

*Эффекты* вазопрессина реализуются за счет связывания пептида в тканях-мишенях с двумя типами рецепторов — V-1 и V-2. Стимуляция V-1-рецепторов, локализованных в стенке кровеносных сосудов, через вторичные посредники инозитол-3-фосфат и кальций-кальмодулин вызывает сужение сосудов, что соответствует названию "вазопрессин". Этот эффект в физиологических условиях выражен слабо из-за низких концентраций гормона в крови. Связывание с V-2-рецепторами в дистальных отделах почечных канальцев через вторичный посредник цАМФ вызывает повышение проницаемости стенки канальцев для воды, ее реабсорбцию и концентрирование мочи, что соответствует второму названию вазопрессина —"***антидиуретический гормон***". Вазопрессин как нейропептид поступает и в ликвор, и по аксонам экстрагипоталамной системы в другие отделы мозга, что обеспечивает его участие в формировании жажды и питьевого поведения, в нейрохимических механизмах памяти.

Недостаток вазопрессина проявляется резко повышенным выделением мочи низкого удельного веса, что называют "несахарным диабетом", а избыток гормона ведет к задержке воды в организме.

Регуляция секреции и физиологические эффекты окситоцина. Синтез ***окситоцина*** в гипоталамических нейронах и его секреция нейрогипофизом в кровь стимулируется рефлекторным путем при раздражении рецепторов растяжения матки и механоре-

цепторов сосков молочных желез. Усиливают секрецию гормона *эстрогены*. Основные *эффекты* окситоцина заключаются в стимуляции сокращения матки при родах, сокращении гладких мышц протоков молочных желез, что вызывает выделение молока, а также в регуляции водно-солевого обмена и питьевого поведения. Окситоцин является одним из дополнительных факторов регуляции секреции гормонов аденогипофиза, наряду с либеринами.

**Гормоны промежуточной доли**. *Меланотропин* у взрослого человека, в отличие от животных с обильным волосяным покровом, практически не синтезируется. Функции этого гормона, заключающиеся в синтезе меланина, его дисперсии в отростках меланоцитов кожи, увеличении свободного пигмента в эпидермисе и в конечном счете повышении пигментации кожи и волос, выполняют в большей мере *кортикотропин* и *липотропин*. Выше уже указывалось, что эти гормоны, как и меланотропин, образуются из единого предшественника, в связи с чем при избыточной секреции кортикотропина усиливается пигментация кожи. Усиливают пигментацию кожи и близкие этому гормону пептиды плаценты. Меланотропин тем не менее играет роль как мозговой пептид в нейро-химических процессах памяти (его обнаруживают в аркуатном ядре мозга).

## 5.2. Функции надпочечников.

Надпочечники являются парной железой внутренней секреции, морфологически и функционально состоящей из двух разных по эмбриональному происхождению тканей — коркового и мозгового вещества. *Кора надпочечников* — производное мезодермы, синтезирует три вида гормонов стероидной природы или *кортикостероидов*. *Мозговое вещество* называют также *хромаффинной тканью*, которая имеет общее с нервной системой происхождение и развивается из эмбриональных симпатических клеток. Кроме надпочечников хромаффинная ткань, образующая катехоламины, обнаруживается в составе симпатического пограничного ствола, брюшном и солнечном сплетении.

Кровоснабжение надпочечника осуществляется тремя группами артерий, отходящих от диафрагмальной и почечной артерий и аорты, а также нескольких добавочных артерий. Ветви этих сосудов образуют раздельные корковые и мозговые артерии, дающие обильные капиллярные сети. Венозный отток крови осуществляется по многочисленным венам в систему нижней полой вены и бассейн воротной вены печени. Как в корковом, так и в мозговом веществе имеется большое количество нервных волокон. Особое значение имеют ветви чревного нерва, несущие пре- и постганглионарные волокна к хромаффинными клеткам мозгового вещества и обеспечивающие поступление к ним регуляторных стимулов.

**Функции коры надпочечников**. Кора надпочечников, занимающая по объему 80% всей железы, состоит их трех клеточных зон: наружной клубочковой зоны, образующей минералокортикоиды, сред-

ней пучковой зоны, образующей глюкокортикоиды, и внутренней сетчатой зоны, в небольшом количестве продуцирующей половые стероиды. Все кортикоиды образуются из холестерина крови и синтезируемого в самих корковых клетках. При синтезе кортикостероидов образуется порядка 50 различных соединений, однако, секретируются в кровь в физиологических условиях лишь 7–8 их них.

Регуляция секреции и физиологические эффекты минералокортикоидов. У человека единственным минералокортикоидом, поступающим в кровь, является *альдостерон*, тогда как у животных (собаки) секретируется и промежуточный продукт — дезоксикортикостерон. Регуляция синтеза и секреции альдостерона осуществляется премущественно *ангиотензином–II*, что дало основание считать альдостерон частью ренин–ангиотензин–альдостероновой системы (РААС), обеспечивающей регуляцию водно–солевого обмена и гемодинамики. Поскольку альдостерон регулирует содержание в крови ионов $Na^+$ и $K^+$, обратная связь в регуляции реализуется прямыми эффектами ионов, особенно $K^+$, на клубочковую зону. В РААС обратные связи включаются при сдвигах содержания $Na^+$ в моче дистальных канальцев, объема и давления крови.

Механизм действия альдостерона, как и всех стероидных гормонов, состоит в прямом влиянии на генетический аппарат ядра клеток со стимуляцией синтеза соответствующих РНК, активации синтеза транспортирующих катионы белков и ферментов, а также повышении проницаемости мембран для аминокислот.

Основные *физиологические эффекты* альдостерона заключаются в поддержании водно–солевого обмена между внешней и внутренней средой организма. Одним из главных органов–мишеней гормона являются почки, где альдостерон вызывает усиленную реабсорбцию натрия в дистальных канальцах с его задержкой в организме и повышении экскреции калия с мочой (см. также главу 12). Под влиянием альдостерона происходит задержка в организме хлоридов и воды, усиленное выведение Н–ионов и аммония, увеличивается объем цирикулирующей крови, формируется сдвиг кислотно–щелочного состояния в сторону алкалоза. Действуя на клетки сосудов и тканей, гормон способствует транспорту натрия и воды во внутриклеточное пространство.

Минералокортикоиды являются жизненноважными гормонами, так как гибель организма после удаления надпочечников можно предотвратить, вводя гормоны извне. Минералокортикоиды усиливают воспаление и реакции иммунной системы. Избыточная их продукция ведет к задержке в организме натрия и воды, отекам и артериальной гипертензии, потере калия и водородных ионов, к нарушениями возбудимости нервной системы и миокарда. Недостаток альдостерона у человека сопровождается уменьшением объема крови, гипотензией, угнетением возбудимости нервной системы.

Регуляция секреции и физиологические эффекты глюкокортикоидов. Клетки пучковой зоны секретируют в кровь у здорового человека два основных глюкокортикоида: *кортизол* и *кортикостерон*, причем кортизола примерно в 10 раз больше. Ре-

гуляция секреции глюкокортикоидов осуществляется *кортикотропином* аденогипофиза. Уровень кортизола в крови по обратной связи угнетает секрецию кортиколиберина в гипоталамусе и кортикотропина в гипофизе. Секреция глюкокортикоидов происходит непрерывно с четкой суточной ритмикой, при этом максимальные уровни отмечаются в утренние часы, а минимальные — вечером и ночью. Поступающие в кровь гормоны транспортируются к тканям в свободной и связанной с белком (транскортин) формах.

Глюкокортикоиды прямо или опосредованно регулируют почти все виды обмена веществ и физиологические функции. В общем виде метаболические сдвиги можно свести к распаду белков и липидов в тканях, после чего метаболиты поступают в печень, где из них синтезируется глюкоза, использующаяся как источник энергии. На белковый обмен гормоны оказывают катаболический и антианаболический эффекты, приводя к отрицательному азотистому балансу. Распад белка происходит в мышечной, соединительной и костной тканях, падает уровень альбумина в крови, снижается проницаемость клеточных мембран для аминокислот. Сами гормоны стимулируют катаболизм триглицеридов и подавляют синтез жира из углеводов. Однако из-за гипергликемии и повышения секреции инсулина синтез жира повышается и он откладывается в верхней части туловища, шее и на лице. Эффекты на углеводный обмен в целом противоположны инсулину, поэтому глюкокортикоиды называют контринсулярными гормонами. Гипергликемия под влиянием гормонов возникает за счет усиленного образования глюкозы в печени из аминокислот — глюконеогенеза и подавления утилизации ее тканями. Чувствительность тканей к инсулину глюкокортикоиды снижают, а контринсулярные метаболические эффекты могут вести к развитию стероидного сахарного диабета.

Влияние глюкокортикоидов на реактивность тканей проявляется не только в виде подавления чувствительности к инсулину, но и в повышении чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. Глюкокортикоиды вызывают снижение в крови количества лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, повышение сенсорной чувствительности и возбудимости нервной системы, поддержание оптимальной регуляции сердечно-сосудистой системы, и, подобно минералокортикоидам, задержку натрия и воды при потере калия. Гормоны участвуют в формировании стресса, повышая устойчивость организма к действию чрезмерных раздражителей, подавляют сосудистую проницаемость и воспаление (поэтому их называют адаптивными и противовоспалительными), из-за катаболизма белка в лимфоидной ткани и угнетения иммунных реакций они оказывают антиаллергические эффекты.

Избыток глюкокортикоидов, не связанный с описанной выше усиленной секрецией кортикотропина, получил название синдрома Иценко-Кушинга. Его основные проявления близки болезни Иценко-Кушинга, однако, благодаря обратной связи, избыток глюкокортикоидов угнетает секрецию кортикотропина и избыточную пигментацию. Среди проявлений эффектов повышенной секреции гормо-

нов: мышечная слабость, остеопороз, склонность к сахарному диабету, гипертензия, нарушения половых функций, лимфопения, пептические язвы желудка, изменения психики, предрасположенность к инфекциям. Дефицит глюкокортикоидов вызывает гипогликемию, снижение адренореактивности сердечно-сосудистой системы, замедление сердечного ритма, гипотензию, нейтропению, эозинофилию и лимфоцитоз, снижение сопротивляемости организма инфекциям.

Регуляция секреции и физиологические эффекты половых стероидов коры надпочечников. Клетками сетчатой зоны у человека секретируются в кровь преимущественно три гормона, относящихся к *андрогенам* или мужским половым гормонам: андростендион, дегидроэпиандростерон и, существенно меньше, 11-бета-гидроксиандростендион. Наиболее высокий уровень этих гормонов отмечается в 6 часов утра, а наиболее низкий — в 19 часов. Регуляция секреции андрогенов осуществляется с помощью *кортикотропина* гипофиза.

*Физиологические эффекты* андрогенов надпочечника проявляются в виде стимуляции окостенения эпифизарных хрящей, повышения синтеза белка (анаболический эффект) в коже, мышечной и костной ткани, а также формировании у женщин полового поведения. Гормоны являются предшественниками основного андрогена семенников — тестостерона и могут превращаться в него при метаболизме в тканях. Андрогены надпочечников способствуют развитию оволосения по мужскому типу, а их избыток у женщин — к *вирилизации*, т.е. проявлению мужских черт. Ранний избыток андрогенов ведет к преждевременному проявлению вторичных половых признаков у мальчиков и вирилизации женских половых органов. Нарушения секреции андрогенов коры надпочечников получили название адреногенитальных синдромов.

**Функции мозгового вещества надпочечников**. Мозговое вещество надпочечников содержит хромаффинные клетки, названные так из-за избирательной окраски хромом. По своей сути они являются постганглионарными нейронами симпатической нервной системы, однако, в отличие от типичный нейронов, клетки надпочечников: 1) синтезируют больше адреналина, а не норадреналина (отношение у человека между ними 6:1); 2) накапливая секрет в гранулах, после поступления нервного стимула они немедленно выбрасывают гормоны в кровь.

Хромаффинные клетки являются частью общей системы нейроэндрокринных клеток организма или *APUD — системы* (Amine and amine Precursors Uptake and Decarboxylation), т.е. системы поглощения и декарбоксилирования аминов и их предшественников. К этой системе относятся нейросекреторные клетки гипоталамуса, клетки желудочно-кишечного тракта (энтериноциты), продуцирующие кишечные гормоны, клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и К-клетки щитовидной железы.

Гормоны мозгового вещества — *катехоламины* — образуются из аминокислоты тирозина поэтапно: тирозин-ДОФА-дофамин-норадреналин-адреналин. Хотя надпочечник и секретирует значительно

больше адреналина, тем не менее в состоянии покоя в крови содержится в четыре раза больше норадреналина, так как он поступает в кровь и из симпатических окончаний. Секреция катехоламинов в кровь хромаффинными клетками осуществляется с обязательным участием $Ca^{++}$, кальмодулина и особого белка синексина, обеспечивающего агрегацию отдельных гранул и их связь с фосфолипидами мембраны клетки.

Катехоламины называют гормонами срочного приспособления к действию сверхпороговых раздражителей среды.

***Физиологические эффекты*** катехоламинов, обусловлены различиями в адренорецепторах (альфа и бета) клеточных мембран, при этом адреналин обладает большим сродством к бета-адренорецепторам, а норадреналин — альфа. Основные эффекты стимуляции разных типов адренорецепторов в тканях приведены в табл.5.2.

**Таблица 5.2.** Основные эффекты стимуляции адренорецепторов катехоламинами

| Альфа-1 | Бета-1 |
|---|---|
| Сужение артериальных сосудов | Стимуляция возбудимости, проводимости и сократимости миокарда |
| Сокращение матки | Липолиз в адипозоцитах |
| Расширение зрачка | Гликогенолиз |
| Расслабление мышц желудка и кишечника | Расслабление мышц желудка и кишечника |
| | Стимуляция секреции ренина |

| Альфа-2 | Бета-2 |
|---|---|
| Агрегация тромбоцитов | Расширение бронхов |
| Подавление пресинаптического освобождения медиатора | Ррасширение артериальных сосудов |
| Антилиполиз | Расслабление матки |

Повышение чувствительности адренорецепторов к адреналину, т.е. пермиссивный эффект, оказывают гормоны щитовидной железы и глюкокортикоиды. Основные функциональные эффекты адреналина проявляются в виде: 1) учащения и усиления сердечных сокращений, 2) сужения сосудов кожи и органов брюшной полости, 3) повышения теплообразования в тканях, 4) ослабления сокращений

желудка и кишечника, 5) расслабления бронхиальной мускулатуры, 6) стимуляции секреции ренина почкой, 7) уменьшения образования мочи, 8) повышения возбудимости нервной системы и эффективности приспособительных реакций. Адреналин вызывает мощные метаболическе эффекты в виде усиленного расщепления гликогена в печени и мышцах из-за активации фосфорилазы, а также подавление синтеза гликогена, угнетение потребления глюкозы тканями, что в целом ведет к гипергликемии. Адреналин вызывает активацию распада жира, мобилизацию в кровь жирных кислот и их окисление. Все эти эффекты противоположны действию инсулина, поэтому адреналин называют контринсулярным гормоном. Адреналин усиливает окислительные процессы в тканях и повышает потребление ими кислорода.

Таким образом, как кортикостероиды, так и катехоламины обеспечивают активацию приспособительных защитных реакций организма и их энергоснабжение, неспецифически повышая устойчивость к неблагоприятных влияниям среды.

## 5.3. Функции щитовидной железы.

*Щитовидная железа* — орган эпителиального происхождения, который закладывается в эмбриогенезе вначале как типичная экзокринная железа, и лишь в процессе дальнейшего эмбрионального развития становится эндокринной. Кровоснабжение железы чрезвычайно интенсивное, осуществляется через 2 пары артерий, берущих начало от выходящих из аорты крупных артериальных стволов. Капилляры окружают фолликулы, тесно прилегают к эпителиальным клеткам. Иннервация железы осуществляется ветвями симпатических шейных узлов и блуждающего нерва. Интенсивный лимфоотток, наряду с венозным оттоком, обеспечивает транспорт тиреоидных гормонов в общую циркуляцию. Эндокринные функции присущи двум типам клеток щитовидной железы: А-клеткам или тироцитам, образующим фолликулы и способным захватывать иод и синтезировать иод-содержащие тиреоидные гормоны, а также парафолликулярным К-клеткам, образующим кальций-регулирующий гормон кальцитонин.

Регуляция секреции и физиологические эффекты иод-содержащих тиреоидных гормонов. *Тироциты* образуют фолликулы, заполненные коллоидной массой тиреоглобулина. Базальная мембрана тироцитов тесно прилежит к кровеносным капиллярам, и из крови эти клетки получают не только необходимые для энергетики и синтеза белка субстраты, но и активно захватывают соединения иода — иодиды. В тироцитах происходит синтез тиреоглобулина, окисление иодидов в атомарный иод. Тиреоглобулин содержит на поверхности значительное количество остатков аминокислоты тирозина (тиронины), которые и подвергаются иодированию. Через апикальную мембрану тиреоглобулин выделяется в просвет фолликула. При необходимости секреции гормона в кровь, ворсинки апикальной мембраны окружают и поглощают путем эн-

доцитоза капельки коллоида, которые в цитоплазме подвергаются гидролизу лизосомальными ферментами, и два продукта гидролиза — ***трийодтиронин*** (Т3) и ***тетрайодтиронин*** (тироксин, Т4) секретируются через базальную мембрану в кровь и лимфу. Все описанные процессы регулируются за счет включения многих внутриклеточных вторичных посредников. Существует и прямая нервная регуляция щитовидной железы вегетативными нервами, хотя они играют меньшую роль, чем эффекты тиреотропина. Обратные связи в регуляции функции щитовидной железы реализуются уровнем тиреоидных гормонов в крови, что подавляет секрецию тиреолиберина гипоталамусом и тиреотропина гипофизом. Интенсивность секреции тиреоидных гормонов влияет на объем их синтеза в железе (местная положительная обратная связь).

Транспорт Т3 и Т4 в крови осуществляется с помощью специальных белков, однако, в такой связанной с белком форме гормоны не способны проникать в клетки-эффекторы. Обычно, после связывания с рецептором на поверхности клеточной мембраны происходит диссоциация гормон-белкового комплекса, после чего гормон проникает внутрь клетки. Внутриклеточными мишенями тиреоидных гормонов являются ядро и органоиды (митохондрии).

Гормоны щитовидной железы принимают участие в регуляции обмена веществ и физиологических функций в организме. Основными ***метаболическими эффектами*** тиреоидных гормонов являются: 1) усиление поглощения кислорода клетками и митохондриями с активацией окислительных процессов и увеличением основного обмена, 2) стимуляция синтеза белка за счет повышения проницаемости мембран клетки для аминокислот и активации генетического аппарата клетки: 3) липолитический эффект и окисление жирных кислот с падением их уровня в крови, 4) активация синтеза и экскреции холестерина с желчью, 5) гипергликемия за счет активации распада гликогена в печени и повышения всасывания глюкозы в кишечнике, 6) повышение потребления и окисления глюкозы клетками, 7) активация инсулиназы печени и ускорение инактивации инсулина, 8) стимуляция секреции инсулина за счет гипергликемии. Таким образом, тиреоидные гормоны, стимулируя секрецию инсулина и одновременно вызывая контринсулярные эффекты, могут также способствовать развитию сахарного диабета.

Основные ***физиологические эффекты***, обусловленные перечисленными выше сдвигами обмена веществ, проявляются в следующем: 1) обеспечении нормальных процессов роста, развития и дифференцировки тканей и органов, особенно, центральной нервной системы, а также процессов физиологической регенерации тканей, 2) активации симпатических эффектов (тахикардия, потливость, сужение сосудов и т.п.), как за счет повышения чувствительности адренорецепторов, так и в результате подавления ферментов (моноаминоксидаза), разрушающих норадреналин, 3) повышении эффективности митохондрий и сократимости миокарда, 4) повышении теплообразования и температуры тела, 5) повышении возбудимости центральной нервной системы и активации психических процессов, 6) защитном влиянии по отно-

шению к стрессорным повреждениям миокарда и язвообразованию, 7) увеличении почечного кровотока, клубочковой фильтрации и диуреза при угнетении канальцевой реабсорбции в почках, 8) поддержании нормальной половой жизни и репродуктивной функции.

Избыточная продукция тиреоидных гормонов носит название *гипертиреоза*. При этом отмечаются характерные метаболические (повышение основного обмена, гипергликемия, гипертермия, похудание) и функциональные проявления повышенного симпатического тонуса. Врожденная недостаточность тиреоидных гормонов, из-за наследственных дефектов или дефицита иода в организме матери, нарушает рост, развитие и дифференцировку скелета, тканей и органов, особенно, центральной нервной системы, что ведет к умственной отсталости ("кретинизм"). Приобретенная недостаточность щитовидной железы (дефицит иода в воде и пище, нарушение продукции гипофизом тиреотропина, повреждения ткани шитовидной железы — механические или химическими веществами) проявляется в замедлении окислительных процессов и снижении основного обмена, гипогликемии, падении возбудимости нервной системы и психической деятельности, снижении температуры тела, накоплении гликозаминогликанов и воды в подкожно-жировой клетчатке и коже (гипотиреоз, микседема или слизистый отек).

Регуляция секреции и физиологические эффекты кальцитонина. ***Кальцитонин*** является пептидным гормоном парафолликулярных К-клеток щитовидной железы, но образуется также в тимусе и в легких. В организме существует ряд близких по химической структуре гормонов, поэтому они получили собирательное название гормонов семейства кальцитонина. К ним относятся также ***катакальцин*** и мозговой ***пептид родственный гену кальцитонина***, причем последний, наряду с близкими кальцитонину эффектами, рассматривается в роли возможного медиатора сосудистых нервных регуляторных влияния, т.к. показано его выделение на окончаниях сосудодвигательных нервов. Обнаружен гормон и в спинном мозге.

Кальцитонин является одним из кальций-регулирующих гормонов и регуляция его секреции осуществляется уровнем ионизированного кальция крови за счет обратных связей. Стимуляция секреции кальцитонина происходит при значительном повышении кальция в крови, а обычные физиологические колебания концентрации кальция мало сказываются на секреции кальцитонина. Мощным регулирующим секрецию кальцитонина эффектом обладают нейропептиды и пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта, особенно, гастрин. Повышение секреции кальцитонина после перорального приема кальция обусловлено выделением гастрина.

Кальцитонин оказывает свои ***эффекты*** после взаимодействия с рецепторами органов мишеней (почка, желудочно-кишечный тракт, костная ткань) через вторичные посредники цАМФ и цГМФ. Гормон снижает уровень кальция в крови за счет облегчения минерализации и подавления резорбции костной ткани, а также путем снижения реабсорбции кальция в почках. Кальцитонин вызывает

фосфатурию в результате подавления реабсорбции фосфата в почечных канальцах. Показаны диуретическое и натриуретическое действие гормона, его способность тормозить секрецию гастрина в желудке и снижать кислотность желудочного сока.

## 5.4. Функции околощитовидных желез.

*Околощитовидные железы* (у человека в среднем четыре железы) эпителиального происхождения, кровоснабжаются из щитовидных артерий, и также как щитовидная железа, иннервируются симпатическими и парасимпатическими волокнами. Основной гормон околощитовидных желез — *паратирин* — является мощным кальций-регулирующим гормоном. Регуляция секреции паратирина происходит по обратной связи уровнем ионизированного кальция крови. Низкая концентрация кальция стимулирует секрецию паратирина при одновременном повышении уровня цАМФ в клетках. Соответственно, стимулируют продукцию паратирина и симпатические влияния через бета-адренорецепторы. Подавляют секрецию паратирина высокий уровень кальция в крови и почечный гормон кальцитриол.

Основные *эффекты* паратирина проявляются со стороны органов-мишеней гормона – костной ткани, почек и желудочно-кишечного тракта. Реализация действия паратирина осуществляется через цАМФ, и повышение уровня этого вторичного посредника в моче является важным диагностическим критерием избыточной секреции. Поскольку паратирин вызывает повышение кальция в крови, его еще называют *гиперкальциемическим гормоном*. Эффект паратирина на костную ткань обусловлен стимуляцией и увеличением количества остеокластов, резорбирующих кость. Под влиянием паратирина в костной ткани из-за нарушения цикла Кребса накапливаются лимонная и молочная кислоты, вызывающие местный ацидоз. Кислая реакция среды в костной ткани тормозит активность щелочной фосфатазы — фермента, необходимого для образования основного минерального вещества кости — фосфорнокислого кальция. Избыток лимонной и молочной кислот ведет к образованию растворимых в воде солей кальция — цитрата и лактата, вымыванию их в кровь, что приводит к деминерализации кости. Избыток цитрата выводится с мочой, что является важным диагностическим признаком повышенного уровня паратирина. В почках гормон снижает реабсорбцию кальция в проксимальных канальцах, но резко усиливает ее в дистальных канальцах, что предотвращает потери кальция с мочой и способствует гиперкальциемии. Реабсорбция фосфата в почках под влиянием паратирина угнетается, это приводит к фосфатурии и снижению содержания фосфата в крови — гипофосфатемии. Почечные эффекты паратирина проявляются также в диуретическом и натриуретическом действии, угнетении канальцевой реабсорбции воды, снижении эффективности действия на канальцы вазопрессина. В кишечнике паратирин прямо, но, главным образом, опосредованно через кальцитриол, стимулирует всасывание кальция, что также способствует гиперкальциемии.

Кроме органов-мишеней паратирин оказывает влияние почти на все клетки, повышая поступление кальция во внутриклеточную среду и транспорт иона из цитозоля во внутриклеточные депо, увеличивает удаление кальция из клеток. Соответственно, изменяется возбудимость и реактивность клеток к различным нейрогенным и гуморальным стимулам. Паратирин вызывает повышение образования в почках кальцитриола, стимулирует секрецию соляной кислоты и пепсина в желудке.

Повышенная секреция паратирина при гиперплазии или аденоме околощитовидных желез сопровождается деминерализацией скелета с деформацией длинных трубчатых костей, образованием почечных камней, мышечной слабостью, депрессией, нарушениями памяти и концентрации внимания. Дефицит паратирина, особенно при ошибочном оперативном удалении или повреждении желез, повышает нервно-мышечную возбудимость вплоть до судорожных приступов, получивших название тетании.

## 5.5. Функции эпифиза или шишковидной железы.

*Эпифиз* представляет собой структуру эпиталамуса межуточного мозга и расположен по срединной плоскости глубоко между полушариями. Будучи железой нейроглиального происхождения, эпифиз связан с многослойным участком эпендимы задней стенки третьего желудочка, называемым субкомиссуральным органом. Кровоснабжение эпифиза осуществляется из ветвей передней, средней и задней мозговых артерий. Основными секреторными клетками эпифиза являются *пинеалоциты*. Ими образуется и секретируется в кровь и цереброспинальную жидкость гормон *мелатонин* (название получил от способности менять окраску кожи и чешуи у земноводных и рыб, у человека на пигментацию не влияет). Мелатонин является производным аминокислоты триптофана, он обеспечивает регуляцию биоритмов эндокринных функций и метаболизма для приспособления организма к разным условиям освещенности. Кроме нервных связей со структурами лимбики, основная регуляторная информация поступает в эпифиз из верхнего шейного узла пограничного ствола по симпатическим волокнам, которые формируют шишковидный нерв.

Синтез и секреция мелатонина зависят от освещенности — избыток света тормозит его образование. Путь регуляции секреции начинается от сетчатки глаза ретиногипоталамическим трактом, из межуточного мозга по преганглионарным волокнам информация поступает в верхний шейный симпатический ганглий, затем отростки постганглионарных клеток возвращаются в мозг и доходят до эпифиза. Снижение освещенности повышает выделение на окончаниях симпатического шишковидного нерва норадреналина и, соответственно, синтез и секрецию мелатонина. У человека на ночные часы приходится 70 % суточной продукции гормона.

Основной *физиологический эффект* мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов как на уровне нейросекреции

либеринов гипоталамуса, так и на уровне аденогипофиза. Кроме того, снижается, но в меньшей степени, секреция и других гормонов аденогипофиза — кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Секреция мелатонина подчинена четкому суточному ритму (циркадианный ритм), определяющему ритмичность гонадотропных эффектов и половой функции, в том числе продолжительность менструального цикла у женщин. Деятельность эпифиза называют "*биологическими часами*" организма, т.к. железа обеспечивает процессы временной адаптации. Введение мелатонина человеку вызывает легкую эйфорию и сон. В экспериментальных условиях экстракты эпифиза оказывают инсулиноподобный (гипогликемический) и паратиреоподобный (гиперкальциемический) эффекты, что, по-видимому, связано не только с мелатонином, но и с другими биологически активными веществами эпифиза — серотонином, адреногломерулотропином, гиперкалиемическим фактором и др. Отчетливо проявляется и диуретическое влияние экстрактов эпифиза, что позволяет считать шишковидное тело ответственным за ритмическую регуляцию водно-солевого обмена.

## 5.6. Деятельность эндокринных тканей в органах, обладающих неэндокринными функциями.

**Эндокринные функции поджелудочной железы.** Эндокринную функцию в поджелудочной железе выполняют скопления клеток эпителиального происхождения, получившие название *островков Лангерганса* и составляющие всего 1–2 % массы поджелудочной железы. Основная масса железы — это экзокринный орган, образующий панкреатический пищеварительный сок. Количество островков в железе взрослого человека очень велико и составляет от 200 тысяч до полутора миллионов. В островках различают три типа клеток, продуцирующих гормоны: альфа-клетки образуют *глюкагон*, бета-клетки — *инсулин*, дельта-клетки — *соматостатин*. Кровоснабжение островков более выражено, чем основной паренхимы железы. Иннервация осуществляется постганлионарными симпатическими и парасимпатическими нервами, причем среди клеток островков расположены нервные клетки, образующие нейроинсулярные комплексы.

Регуляция секреции гормонов клеток островков, как и их эффекты, взаимосвязана, что позволяет рассматривать островковый аппарат как своеобразный "мини-орган" (рис. 5.2.) Основным регулятором секреции инсулина является д-глюкоза притекающей крови, активирующая в бета-клетках специфическую аденилатциклазу и пул (фонд) цАМФ. Через этот посредник глюкоза стимулирует выброс инсулина в кровь из специфических секреторных гранул. Усиливает ответ бета-клеток на действие глюкозы гормон 12-перстной кишки — желудочный ингибиторный пептид (ЖИП). Через неспецифический независимый от глюкозы пул цАМФ, стимулируют секрецию инсулина ионы $Ca^{++}$. В регуляции секреции инсулина определенную роль играет и вегетативная нервная система. Блуждающий нерв и ацетилхолин стимулируют

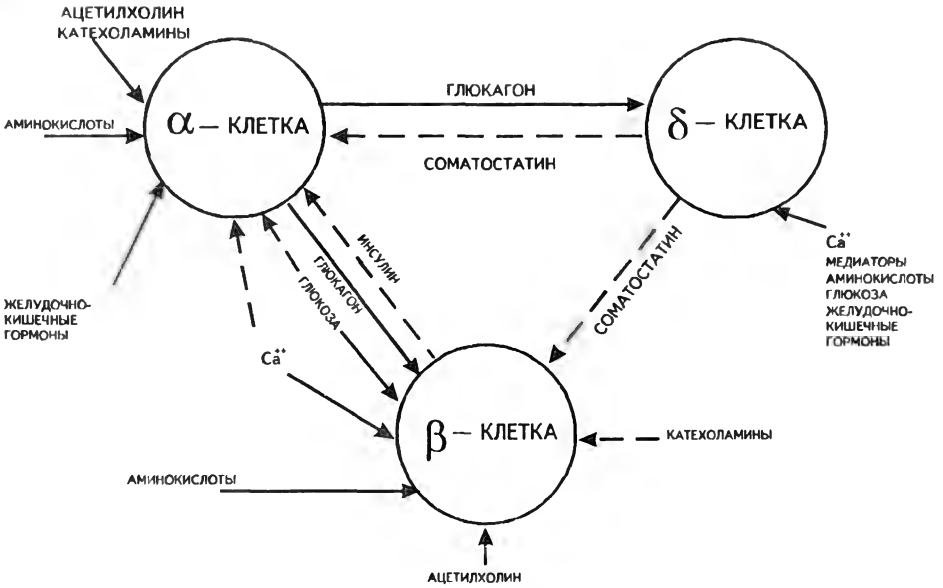



**Рис.5.2.** Функциональная организация островков Лангерганса как "мини-органа".
Сплошные линии — стимуляция, штриховые линии — ингибирование.

секрецию инсулина, а симпатические нервы и норадреналин через альфа-адренорецепторы подавляют секрецию инсулина и стимулируют выброс глюкагона. Специфическим ингибитором продукции инсулина является гормон дельта-клеток островков — соматостатин. Этот гормон образуется и в кишечнике, где тормозит всасывание глюкозы и тем самым уменьшает ответную реакцию бета-клеток на глюкозный стимул. Образование в поджелудочной железе и кишечнике пептидов, аналогичных мозговым, например, соматостатина, является веским аргументом в пользу взгляда о существовании в организме единой APUD-системы. Секреция глюкагона стимулируется снижением уровня глюкозы в крови, гормонами желудочно-кишечного тракта (ЖИП, гастрин, секретин, холецистокинин-панкреозимин) и при уменьшении в крови ионов $Ca^{++}$. Подавляют секрецию глюкагона инсулин, соматостатин, глюкоза крови и $Ca^{++}$. Клетки желудочно-кишечного тракта, продуцирующие гормоны, являются своеобразными "приборами раннего оповещения" клеток панкреатических островков о поступлении пищевых веществ в организм, требующих для утилизации и распределения участия панкреатических гормонов. Эта функциональная взаимосвязь нашла отражение в термине "*гастро-энтеро-панкреатическая система*".

Физиологические эффекты инсулина. *Инсулин* оказывает влияние на все виды обмена веществ, он способствует анаболическим процессам, увеличивая синтез гликогена, жиров и белков, тормозя эффекты многочисленных контринсулярных гормо-

нов (глюкагона, катехоламинов, глюкокортикоидов и соматотропина). Все эффекты инсулина по скорости их реализации подразделяются на четыре группы: очень быстрые (через несколько секунд) — гиперполяризация мембран клеток за исключением гепатоцитов, повышение проницаемости для глюкозы, активация Na–K–АТФазы, входа K и откачивания Na, подавления Ca–насоса и задержка $Ca^{++}$; быстрые эффекты (в течение нескольких минут) — активация и торможение различных ферментов, подавляющих катаболизм и усиливающих анаболические процессы; медленные процессы (в течение нескольких часов) — повышенное поглощение аминокислот, изменение синтеза РНК и белков–ферментов; очень медленные эффекты (от часов до суток) — активация митогенеза и размножения клеток.

Действие инсулина на углеводный обмен проявляется: 1) повышением проницаемости мембран в мышцах и жировой ткани для глюкозы, 2) активацией утилизации глюкозы клетками, 3) усилением процессов фосфорилирования; 4) подавлением распада и стимуляцией синтеза гликогена; 5) угнетением глюконеогенеза; 6) активацией процессов гликолиза; 7) гипогликемией.

Действие инсулина на белковый обмен состоит в: 1) повышении проницаемости мембран для аминокислот; 2) усилении синтеза иРНК; 3) активации в печени синтеза аминокислот; 4) повышении синтеза и подавлении распада белков.

Основные эффекты инсулина на липидный обмен: 1) стимуляция синтеза свободных жирных кислот из глюкозы; 2) стимуляция синтеза триглицеридов; 3) подавление распада жира; 4) активация окисления кетоновых тел в печени.

Столь широкий спектр метаболических эффектов свидетельствует о том, что инсулин необходим для осуществления функционирования всех тканей, органов и физиологических систем, реализации эмоциональных и поведенческих актов, поддержания гомеостазиса, осуществления механизмов приспособления и защиты от неблагоприятных факторов среды.

Недостаток инсулина (относительный дефицит по сравнению с уровнем контринсулярных гормонов, прежде всего, глюкагона) ведет к *сахарному диабету*. Избыток инсулина вызывает *гипогликемию* с резкими нарушениями функций центральной нервной системы, использующей глюкозу как основной источник энергии независимо от инсулина.

Физиологические эффекты глюкагона. *Глюкагон* является мощным контринсулярным гормоном и его эффекты реализуются в тканях через систему вторичного посредника аденилатциклаза–цАМФ. В отличие от инсулина, глюкагон повышает уровень сахара в крови, в связи с чем его называют *гипергликемическим гормоном*. Основные эффекты глюкагона проявляются в следующих сдвигах метаболизма: 1) активация гликогенолиза в печени и мышцах; 2) активация глюконеогенеза; 3) активация липолиза и подавление синтеза жира; 4) повышение синтеза кетоновых тел в печени и угнетение их окисления; 5) стимуляция катаболизма белков в тканях, прежде всего в печени, и увеличение синтеза мочевины.

**Эндокринные функции половых желез.** Половые железы (семенники и яичники), наряду с функцией гаметообразования, содержат клетки, синтезирующие и секретирующие половые гормоны. При этом эндокринная функция присуща как специализированным для внутренней секреции клеткам (клетки Лейдига семенников, клетки желтого тела яичников), так и клеткам, участвующим в процессах гаметогенеза (клетки Сертоли семенников, клетки гранулезы яичников). Как семенники, так и яичники, синтезируют и мужские гормоны (андрогены), и женские половые гормоны (эстрогены), являющиеся стероидами — производными холестерина.

Эндокринная функция семенников. Основной структурой семенника, где происходит образование и созревание гамет–сперматозоидов — являются извитые семенные канальцы. Базальная мембрана изнутри покрыта отростчатыми клетками Сертоли и располагающимися между ними клетками сперматогенного эпителия, внутренний слой которых составляют сперматогонии. ***Клетки Сертоли***, наряду с обеспечением процесса созревания сперматид, поглощения остатков их цитоплазмы при превращении сперматиды в сперматозоид, обладают секреторной и инкреторной функцией. Их секреторная функция заключается в выделении в просвет канальца жидкости, в которой плавают сперматозоиды. Инкреторная функция сводится к двум процессам: 1) образованию и секреции с жидкостью в просвет канальца гормона *ингибина* — основного тормозящего продукцию фоллитропина механизма обратной связи с гипофизом и 2) образованию и секреции в периканальцевую лимфу *эстрогенов*. Кровеносные капилляры не проникают в просвет канальцев, а ветвятся между их петлями. Рядом с кровеносными капиллярами расположены скопления клеток мезенхимного происхождения, называемых ***клетками Лейдига***. Эти клетки отделены от семенных канальцев лимфатическими пространствами. Клетки Лейдига являются основными продуцентами мужских половых гормонов, главным образом, *тестостерона*. Регуляция продукции гормонов семенниками осуществляется преимущественно *люторопином* аденогипофиза, специфически регулирующим секреторную активность клеток Лейдига и продукцию тестостерона, и отчасти *фоллитропином*, меняющим активность *клеток Сертоли* и продукцию ими эстрогенов и ингибина. Функциональная активность клеток Сертоли и Лейдига регулируется также обменом гормонами между ними через лимфу.

Основные метаболические и функциональные *эффекты тестостерона*: 1) обеспечение процессов половой дифференцировки в эмбриогенезе; 2) развитие первичных и вторичных половых признаков; 3) формирование структур центральной нервной системы, обеспечивающих половое поведение и функции; 4) генерализованное анаболическое действие, обеспечивающее рост скелета, мускулатуру, распределение подкожного жира; 5) регуляция сперматогенеза; 6) задержка в организме азота, калия, фосфата, кальция; 7) активация синтеза РНК; 8) стимуляция эритропоэза.

Эндокринная функция яичников. Гормонопродуцирующие *клетки гранулезы фолликулов* являются по происхождению

и функциям аналогом клеток Сертоли семенников, но их функция регулируется не только гипофизарным фоллитропином, но и в большей мере лютропином. Основным гормоном гранулезы является *эстрадиол*, образуемый из предшественника тестостерона. В меньшем количестве гранулеза образует *эстрон*, из которого в печени и плаценте образуется *эстриол*. Клетки гранулезы образуют в малых количествах и *прогестерон*, необходимый для овуляции, но главным источником прогестерона служат клетки *желтого тела,* регулируемые гипофизарным лютропином.

Секреторная активность этих эндокринных клеток характеризуется выраженной цикличностью, связанной с женским половым циклом. Последний обеспечивает интеграцию во времени различных процессов, необходимых для осуществления репродуктивной функции — периодическую подготовку эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, созревание яйцеклетки и овуляцию, изменение вторичных половых признаков. В предовуляционном периоде вначале происходит постепенное нарастание секреции фоллитропина аденогипофизом. Созревающий фолликул вырабатывает все большие количества эстрогенов, что по обратной связи начинает снижать продукцию фоллитропина. Повышающийся уровень лютропина стимулирует образование прогестерона клетками гранулезы. Это обеспечивает синтез ферментов, приводящих к истончению стенки фолликула и овуляции. В овуляторном периоде происходит резкий всплеск уровня гормонов в крови — лютропина, фоллитропина и эстрогенов. В начальной фазе постовуляторного периода происходит кратковременное падение уровней гонадотропинов и эстрадиола, разорванный фолликул заполняется лютеальными клетками, образуются новые кровеносные сосуды. Нарастает продукция прогестерона формирующимся желтым телом, повышается секреция эстрадиола другими созревающими фолликулами. Высокий уровень гормонов в крови подавляет по обратной связи секрецию фоллитропина и лютропина. В яичниках начинается дегенерация желтого тела, в крови падает содержание прогестерона и эстрогенов. В секреторном эпителии матки при низком уровне стероидов крови возникают геморрагические и дегенеративные изменения, что приводит к отторжению слизистой, кровотечению, сокращению матки, т.е. к менструации.

*Эстрогены* необходимы для процессов половой дифференцировки в эмбриогенезе, полового созревания и развития женских половых признаков, установления женского полового цикла, роста мышцы и железитого эпителия матки, развития молочных желез. В итоге, эстрогены неразрывно связаны с реализацией полового поведения, с овогенезом, процессами оплодотворения и имплантации яйцеклетки, развития и дифференцировки плода, нормального родового акта. Эстрогены подавляют резорбцию кости, задерживают в организме азот, воду и соли, оказывая общее анаболическое действие, хотя и более слабое, чем андрогены.

*Прогестерон* является гормоном сохранения беременности (гестагеном), так как ослабляет готовность мускулатуры матки к сокращению. Необходим гормон в малых концентрациях и для овуляции.

Большие количества прогестерона, образующиеся желтым телом, подавляют секрецию гипофизарных гонадотропинов. Прогестерон обладает выраженным антиальдостероновым эффектом, поэтому стимулирует натриурез.

## 5.7. Деятельность клеток, сочетающих выработку гормонов и неэндокринные функции.

**Эндокринная функция плаценты.** Плацента настолько тесно связана с организмами матери и плода, что принято говорить о комплексе "*мать–плацента–плод*" или "*фетоплацентарном комплексе*". Так, синтез в плаценте *эстриола* происходит не только из эстрадиола матери, но и из дегидроэпиандростерона, образуемого надпочечниками плода. По экскреции с мочой матери эстриола можно даже судить о жизнеспособности плода. В плаценте образуется *прогестерон*, эффект которого преимущественно местный. С плацентарным прогестероном связан временной интервал между рождениями плодов при двойне.

Основная часть гормонов плаценты у человека по своим свойствам и даже строению напоминает гипофизарные гонадотропин и пролактин. В наибольших количествах при беременности плацентой продуцируется *хорионический гонадотропин*, оказывающий эффекты не только на процессы дифференцировки и развития плода, но и на метаболизм в организме матери. Гормон обеспечивает в организме матери задержку солей и воды, стимулирует секрецию вазопрессина, активирует механизмы иммунитета.

**Эндокринная функция тимуса.** *Тимус* (вилочковая железа), как уже отмечалось, является центральным органом иммунитета, обеспечивающим продукцию специфических Т–лимфоцитов. Наряду с этим, тимоциты секретируют в кровь гормональные факторы, оказывающие не только эффекты на дифференцировку Т–клеток с обеспечением иммунокомпетентности (тимозин, тимопоэтин), но и ряд общих регуляторных эффектов. Эти эффекты распространяются на процессы синтеза клеточных рецепторов к медиаторам и гормонам, на стимуляцию разрушения ацетилхолина в нервномышечных синапсах, состояние углеводного и белкового обмена, а также обмена кальция, функции щитовидной и половых желез, эффекты глюкокортикоидов, тироксина (антагонизм) и соматотропина (синергизм). В целом вилочковая железа рассматривается как орган интеграции иммунной и эндрокринной систем организма.

**Эндокринные функции почек.** В почках отсутствует специализированная эндокринная ткань, однако ряд клеток обладает способностью к синтезу и секреции биологически активных веществ, обладающим всеми свойствами классических гормонов. Установленными гормонами почек являются: 1) кальцитриол — третий кальций-регулирующий гормон, 2) ренин — начальное звено ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, 3) эритропоэтин.

Образование и основные эффекты кальцитриола. ***Кальцитриол*** является активным метаболитом витамина $Д_3$ и, в отличие от двух других кальций-регулирующих гормонов — паратирина и кальцитонина, — имеет стероидную природу. Образование кальцитриола происходит в три этапа. Первый этап протекает в коже, где под влиянием ультрафиолетовых лучей из провитамина образуется витамин $Д_3$ или холекальциферол. Второй этап связан с печенью, куда холекальциферол транспортируется кровью и где в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов происходит его гидроксилирование по 25 атому углерода с образованием 25 $(OH)Д_3$. Этот метаболит поступает в кровь и циркулирует в связи с альфа-глобулином. Его физиологические концентрации не влияют на обмен кальция. Третий этап осуществляется в почках, где в митохондриях клеток проксимальных канальцев происходит второе гидроксилирование и образуются два соединения: 1,25-$(OH)-Д_3$ и 24,25-$(OH)-Д_3$. Первое является наиболее активной формой витамина $Д_3$, обладает мощным влиянием на обмен кальция и называется ***кальцитриолом***. Образование этого гормона регулируется паратирином, который стимулирует гидрокслирование по первому атому углерода. Таким же эффектом, видимо, обладает гипокальциемия. При избытке кальция гидрокслирование происходит по 24 атому углерода и образующееся второе соединение 24,25-$(OH)-Д_3$ обладает способностью угнетать секрецию паратирина по принципу обратной связи. Инактивация кальцитриола происходит в печени.

Основной ***эффект*** кальцитриола заключается в активации всасывания кальция в кишечнике. Гормон стимулирует все три этапа всасывания: захват ворсинчатой поверхностью клетки, внутриклеточный транспорт, выброс кальция через базолатеральную мембрану во внеклеточную среду. Механизм действия кальцитриола на эпителиальные клетки кишечника состоит в индуцировании, благодаря влиянию на ядра клеток, синтеза энтероцитами специальных кальций-связывающих и траспортирующих белков — кальбайндинов. Кальцитриол повышает в кишечнике и всасывание фосфатов. Почечные эффекты гормона заключаются в стимуляции реабсорбции фосфата и кальция канальцевым эпителием. Эффекты кальцитриола на костную ткань связаны с прямой стимуляцией остеобластов и обеспечением костной ткани усиленно всасывающимся в кишечнике кальцием, что активирует рост и минерализацию кости. Участие трех кальцийрегулирующих гормонов в гомеостазисе кальция и фосфора показано на рис. 5.3.

Наличие специфических рецепторов к гормону во многих клетках тканей (молочной железе, ряде эндокринных желез), способность кальцитриола активировать транспорт кальция в клетках разных тканей, свидетельствует о широком спектре эффектов этого гормона.

Недостаточность кальцитриола проявляется в виде рахита, т.е. нарушении созревания и кальцификации хрящей и кости у детей, либо отстеомаляции, т.е. падении минерализации костей после завершения роста скелета. При этом сдвиги уровня кальция в крови обуславливают нарушения нейро-мышечной возбудимости и мышечную слабость.

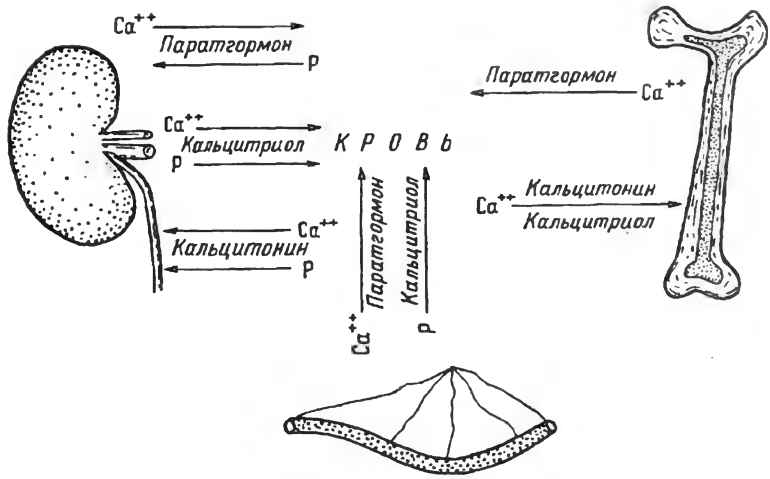



**Рис.5.3.** Основные эффекты кальций-регулирующих гормонов.

Образование ренина и основные функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Ренин* образуется в виде проренина и секретируется в юкстагломерулярном аппарате (ЮГА) почек миоэпителиоидными клетками приносящей артериолы клубочка, получившими название юкстагломерулярных (ЮГК). Структура ЮГА приведена на рис. 5.4. В ЮГА кроме ЮГК также входит прилегающая к приносящим артериолам часть дистального канальца, многослойный эпителий которого образует здесь плотное пятно — macula densa. Секреция ренина в ЮГК регулируется четырьмя основными влияниями. Во-первых, величиной давления крови в приносящей артериоле, т.е. степенью ее растяжения. Снижение растяжения активирует, а увеличение — подавляет секрецию ренина. Во-вторых, регуляция секреции ренина зависит от концентрации натрия в моче дистального канальца, которая воспринимается macula densa — своеобразным Na-рецептором, и натриевый стимул передается гуморальным путем к прилежащим ЮГК. Чем больше натрия оказывается в моче канальца, тем выше уровень секреции ренина. В-третьих, секреция ренина регулируется симпатическими нервами, ветви которых заканчиваются на ЮГК, медиатор норадреналин через бета-адренорецепторы стимулирует секрецию ренина. В-четвертых, регуляция осуществляется по механизму отрицательной обратной связи, включаемой уровнем в крови других компонентов системы — ангиотензина и альдостерона, а также их эффектами — содержанием в крови натрия, калия, артериальным давлением, концентрацией простагландинов в почке, образующихся под влиянием ангиотензина.

Кроме почек образование ренина происходит в стенках кровеносных сосудов многих тканей, головном мозге, слюнных железах.

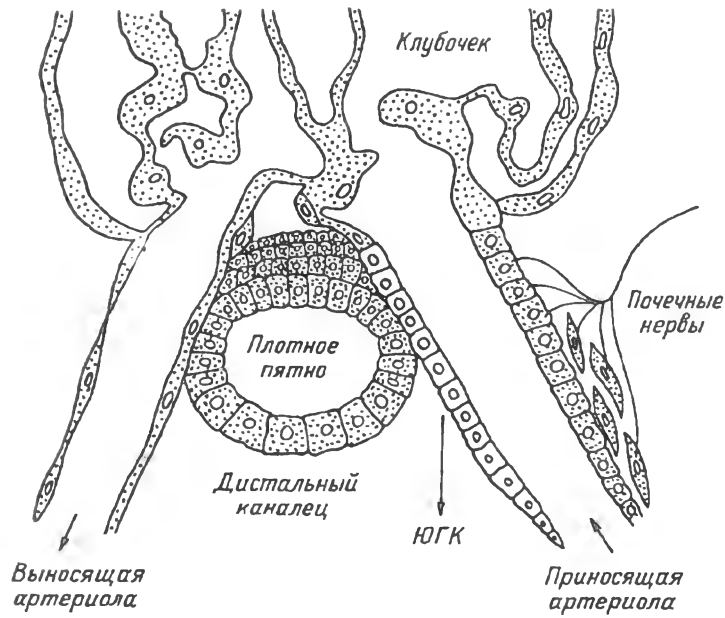



**Рис.5.4.** Структура юкстагломерулярного аппарата.
ЮГК — юкстагломерулярные клетки.

Ренин является ферментом, приводящим к расщеплению альфа-глобулина плазмы крови — ангиотензиногена, образующегося в печени. При этом в крови образуется малоактивный декапептид *ангиотензин-I*, который в сосудах почек, легких и других тканей подвергается действию *превращающего фермента* (карбоксикатепсин, кининаза-2), отщепляющего от ангиотензина-I две аминокислоты. Образующийся октапептид *ангиотензин-II* обладает большим числом различных физиологических эффектов, в том числе стимуляцией клубочковой зоны коры надпочечников, секретирующей *альдостерон*, что и дало основание называть эту систему *ренин-ангиотензин-альдостероновой*. Последовательность описанных превращений приведена на рис.5.5.

Ангиотензин-II кроме стимуляции продукции альдостерона, обладает следующими *эффектами*: 1) вызывает мощный спазм артериальных сосудов, 2) активирует симпатическую нервную систему как на центральном уровне, так и способствуя синтезу и освобождению норадреналина в синапсах, 3) повышает сократимость миокарда, 4) увеличивает реабсорбцию натрия и ослабляет клубочковую фильтрацию в почках, 5) способствует формированию чувства жажды и питьевого поведения.

Таким образом, ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в регуляции системного и почечного кровообращения, объема циркулирующей крови, водно-солевого обмена и поведения.

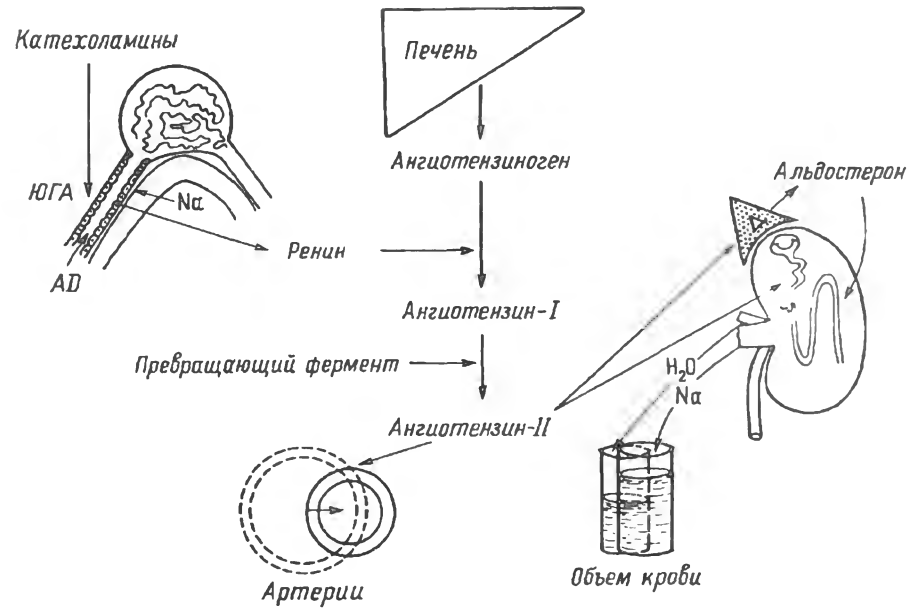



**Рис.5.5.** Ренин–ангиотензин–альдостероновая система.

**Эндокринная функция сердца**. Эндокринная функция сердца состоит в образовании миоцитами предсердий (преимущественно правого) пептидного гормона с установленной химической структурой и получившего название предсердного натриуретического гормона или *атриопептида*. Гормон накапливается в специфических гранулах саркоплазмы миоцитов и секретируется в кровь под влиянием ряда регуляторных стимулов: растяжения предсердий объемом крови, уровня натрия в крови, эффектов блуждающего и симпатичесих нервов, содержания в крови вазопрессина.

*Физиологические эффекты* атриопептида многообразны, т.к. во многих органах и тканях обнаружены специфические для него мембранные рецепторы (рис.5.6.). Основные влияния гормона можно разделить на 2 группы: сосудистые и почечные.

*Сосудистые эффекты* заключаются в расслаблении гладких мышц сосудов и вазодилатации (через цАМФ), снижении артериального давления. Кроме того, гормон повышает проницаемость гистогематического барьера и увеличивает транспорт воды из крови в тканевую жидкость.

*Почечные эффекты* атриопептида состоят в: 1) мощном повышении экскреции натрия (до 90 раз) и хлора (до 50 раз) в связи с подавлением их реабсорбции в канальцах. Гормон оказался в тысячу раз более эффективным натриуретиком, чем фуросемид (один из самых мощных лекарственных натриуретиков и диуретиков); 2) выраженном диуретическом действии за счет увеличения клубочковой

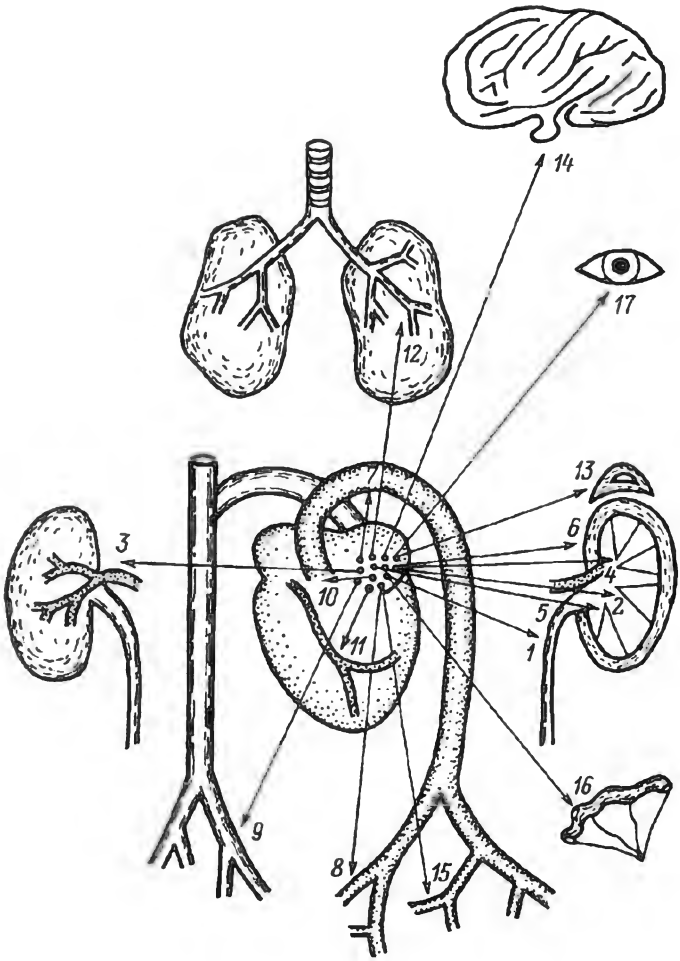



**Рис.5.6.** Основные эффекты атриопептида.

1 — стимуляция диуреза, натриуреза, экскреции хлоридов, магния и кальция; 2 — повышение кровотока в мозговом веществе почки; 3 — уменьшение тонуса почечных артерий; 4 —уменьшение осмолярности интерстиция мозгового вещества, дистальной реабсорбции натрия, реабсорбции воды; 5 —повышение тонуса выносящих и снижение тонуса приносящих артериол, увеличение скорости клубочковой фильтрации; 6 —уменьшение секреции ренина; 7 — снижение тонуса аорты; 8 —снижение тонуса артериол, ослабление констрикторных стимулов, уменьшение ОПСС; 9 — уменьшение тонуса вен; 10 — уменьшение сердечного выброса; 11 — повышение тонуса коронарных артерий; 12 — расслабление гладких мышц бронхов; 13 — уменьшение секреции альдостерона, чувствительности клубочковой зоны к ангиотензину-II и калию; 14 — уменьшение секреции соматотропина; 15 — повышение проницаемости сосудов и транспорта воды в тканевую жидкость; 16 — расслабление гладких мышц кишечника; 17 — регуляция внутриглазного давления.

фильтрации и подавления реабсорбции воды; 3) подавлении секреции ренина, ингибировании эффектов ангиотензина–II и альдостерона, т.е. гормон является полным антагонистом РААС.

Атриопептид, кроме того, расслабляет гладкую мускулатуру кишечника, уменьшает величину внутриглазного давления.

Помимо атриопептида в предсердиях в малых количествах образуется *соматостатин* и *ангиотензин–II*, обладающие хронотропным влиянием.

**Инкреторная функция желудочно–кишечного тракта**. Клетки слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обладают способностью секретировать большое количество пептидных соединений, значительная часть которых выявляется также в мозге. Это дало основание рассматривать продуцирующие пептиды клетки в качестве единой APUD–системы организма. Поскольку пептиды желудочно–кишечного тракта оказывают преимущественно местные эффекты, их не относят к типичным гормонам и их роль описана в главе 9.

# Глава 6. Функции крови

К функциям крови относят: (1) перенос кислорода от легких к тканям и углекислого газа от тканей к легким (глава 8); (2) транспорт пластических (аминокислот, нуклеазидов, витаминов, минеральных веществ) и энергетических (глюкоза, жиры) ресурсов к тканям; (3) перенос конечных продуктов обмена к органам выделения (почкам, потовым железам, коже и др.); (4) участие в регуляции температуры тела (глава 11); (5) поддержание постоянства кислотно-щелочного состояния организма (глава 13); (6) обеспечение водно-солевого обмена между кровью и тканями (глава 12); (7) обеспечение иммунных реакций (глава 2), кровяного и тканевого барьеров против инфекции; (8) обеспечение гуморальной регуляции функций различных систем и тканей переносом к ним гормонов, биологически активных веществ; (9) секрецию клетками крови биологически активных веществ; (10) поддержание тканевого гомеостаза и регенерации тканей.

Цельная кровь состоит из жидкой части (*плазмы*) и *форменных элементов* крови, к которым относят эритроциты, лейкоциты и кровяные пластинки — тромбоциты. На долю форменных элементов крови приходится около 45 % ее общего объема, остальные 55 % составляет плазма. Отношение объема форменных элементов крови к объему плазмы называется "гематокритное число" или *гематокрит*. Физико-химические свойства цельной крови, компонентов плазмы и ее функции описаны в главе 2.

## 6.1. Функции эритроцитов

**Функции и свойства эритроцитов.** Функцией *эритроцитов* является перенос кислорода содержащимся в них гемоглобином от легких к тканям и углекислого газа от тканей к альвеолам легких. Выполнению этой задачи подчинены особенности организации эритроцита: он лишен ядра, 95 % его массы представлены гемоглобином, цитоскелет эритроцита обладает способностью к деформируемости, что позволяет ему многократно изменять форму, легко проникая через тонкие капилляры (имея диаметр от 8 до 7 мкм, он проникает через сосуды с диаметром меньше 3 мкм). Собственные потребности эритроцита в кислороде весьма малы. Глюкоза является основным источником энергии в этой клетке. Энергия, необходимая для восстановления формы деформированного в капилляре эритроцита, активного транспорта катионов через его мембрану, синтез глюкотатиона образуется в ходе анаэробного гликолиза по пути Эмбден-Мейергофа. В этом цикле расходуется 90% потребляемой эритроцитами глюкозы. Торможение гликолиза, уменьшающее в

клетке концентрацию АТФ, приводит к накоплению в ней ионов натрия и воды, ионов кальция, повреждению мембраны, что понижает механическую и осмотическую устойчивость эритроцита, ускоряет его разрушение. Энергия глюкозы в эритроците используется также в реакциях восстановления, защищающих компоненты эритроцита от окислительной денатурации. Благодаря этому, атомы железа гемоглобина поддерживаются в восстановленной форме, что препятствует превращению гемоглобина в метгемоглобин, неспособному к транспорту кислорода. Восстановление обеспечивается ферментом — метгемоглобинредуктазой. В восстановленном состоянии поддерживаются и серусодержащие группы, входящие в мембрану эритроцита, гемоглобин, ферменты, что сохраняет функциональные свойства этих структур. В ходе метаболизма по побочному пути гликолиза, контролируемого ферментом дифосфоглицератмутазой, образуется 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ). Основное значение 2,3-ДФГ заключается в регуляции им сродства гемоглобина к кислороду.

Эритроциты имеют дисковидную, двояковогнутую форму, их объем достигает 85–90 мкм$^3$, а поверхность — около 145 мкм$^2$. Такое соотношение площади к объему благоприятствует деформируемости эритроцитов. Уменьшение отношения поверхность/объем эритроцита, наблюдаемое при увеличении объема эритроцита, приобретении им сферичной формы при избыточном поступлении в эритроцит воды, делает его менее деформируемым. Это ведет к быстрому разрушению эритроцита. Большую роль в поддержании формы и деформируемости эритроцитов играют липиды их мембран, которые представлены фосфолипидами (глицерофосфолипидами, сфинголипидами), гликолипидами, холестерином. Увеличение соотношения холестерин-фосфолипиды в мембране увеличивают ее вязкость, уменьшает текучесть и эластичность мембраны. В результате снижается деформируемость эритроцита. Усиление окисления ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембраны перекисью водорода ($H_2O_2$) или супероксидными радикалами ($O_2$) вызывает гемолиз эритроцитов (разрушение эритроцитов с выходом гемоглобина в окружающую среду), повреждение молекулы гемоглобина эритроцита. Образующийся в эритроците глютатион, а также антиоксиданты ($\alpha$-токоферол и др.) защищают компоненты эритроцита от данного повреждения.

До 52% массы мембраны эритроцитов составляют белки. Среди них гликопротеины, в т.ч. формирующие вместе с олигосахаридами антигены групп крови — M, N, S, Kell. Гликопротеины мембраны содержат сиаловую кислоту, обеспечивающую эритроциту электронегативный заряд, отталкивающий эритроциты друг от друга. Спектрин и анкирин — белки цитоскелета, играющие важную роль в поддержании формы эритроцита.

Энзимы мембраны — $Na^+$ $K^+$-зависимая АТФ-аза обеспечивают активный транспорт $Na^+$ из эритроцита и $K^+$ в его цитоплазму. $Ca^{++}$-зависимая АТФ-аза обеспечивает выведение $Ca^{++}$ из эритроцита. Содержащийся в эритроците фермент — карбоангидраза катализирует реакцию синтеза угольной кислоты из воды и углекислого газа, после чего эритроцит транспортирует ее в виде бикарбоната к легким.

**Гемоглобин.** Гемоглобин — это хемопротеин, окрашивающий эритроцит в красный цвет после присоединения к содержащемуся в нем железу ($Fe^{++}$) молекулы кислорода. У мужчин в 1 дкл содержится 14,5±1,5 г гемоглобина, у женщин — 13,0±1,5 г. Молекулярная масса гемоглобина составляет около 60 000. Его молекула состоит их четырех субъединиц, каждая из которых представлена гемом (содержащим железо производным порфирина), связанным с белковой частью молекулы — глобином. Глобин представлен двумя $\alpha$- и двумя $\beta$-полипептидными цепями. Синтез гема протекает в митохондриях эритробластов, первым этапом которого является синтез $\alpha$-амино- $\beta$-кетоадипиновой кислоты из глицина и сукцинил Коэнзима А (рис.6.1.). Синтез цепей глобина идет на полирибосомах и контролируется генами 11 и 16 хромосом. У взрослого человека глобин состоит из двух $\alpha$- и двух $\beta$-полипептидных цепей. Гемоглобин, содержащий две $\alpha$- и две $\beta$-цепи, называется А тип (от adult — взрослый). Он составляет основную часть нормального гемоглобина взрослого человека. В крови плода человека содержится гемоглобин типа F (от faetus — плод). Его глобин представлен двумя цепями $\alpha$ и двумя $\beta$.

Гемоглобин обладает способностью обратимо присоединять кислород. 1 г гемоглобина связывает 1,34 мл кислорода. Соединения гемоглобина с молекулой кислорода называется *оксигемоглобин*. Сродство гемоглобина к кислороду выражают парциальным давлением кислорода, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50% ($P_{50}$). Молекулярный кислород обладает высоким сродством к гемоглобину. Однако, и другие соединения могут фиксироваться на его молекуле, ослабляя связь кислорода с гемоглобином. Поэтому сродство гемоглобина к кислороду и *диссоциация* оксигемоглобина (т.е. отсоединение молекулы кислорода от гемоглобина) зависят от напряжения кислорода, угольной кислоты в крови, концентрации протонов водорода (pH крови) и ее температуры, концентрации 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах. Изменение величин этих факторов (например, повышение $pO_2$ или снижение $pCO_2$ в крови, нарушение образования 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах) снижают скорость отдачи кислорода гемоглобином. Напротив, увеличение внутриклеточной концентрации 2,3-дифосфоглицерата, снижение $pO_2$ крови, сдвиг pH в кислую сторону — уменьшают сродство гемоглобина к кислороду, тем самым облегчая отдачу его тканям. Увеличение концентрации 2,3-дифосфоглицерата наблюдается у лиц, тренированных к длительной физической работе, адаптированных к длительному пребыванию в горах.

Оксигемоглобин, отдавший кислород, называется восстановленным или *дезоксигемоглобином*. До 10-30% $CO_2$ образует карбаминовое соединение с радикалом $NH_2$ глобина и в форме кабаминового соединения транспортируется от тканей к легким.

В первые 3 месяца жизни плода человека у него представлены эмбриональные гемоглобины, молекула глобина которых имеет отличный от гемоглобина А состав полипептидных цепей. Это гемоглобин типа Gower I (4эпсилон цепи) и Gower II (2$\alpha$ и 2 эпсилон

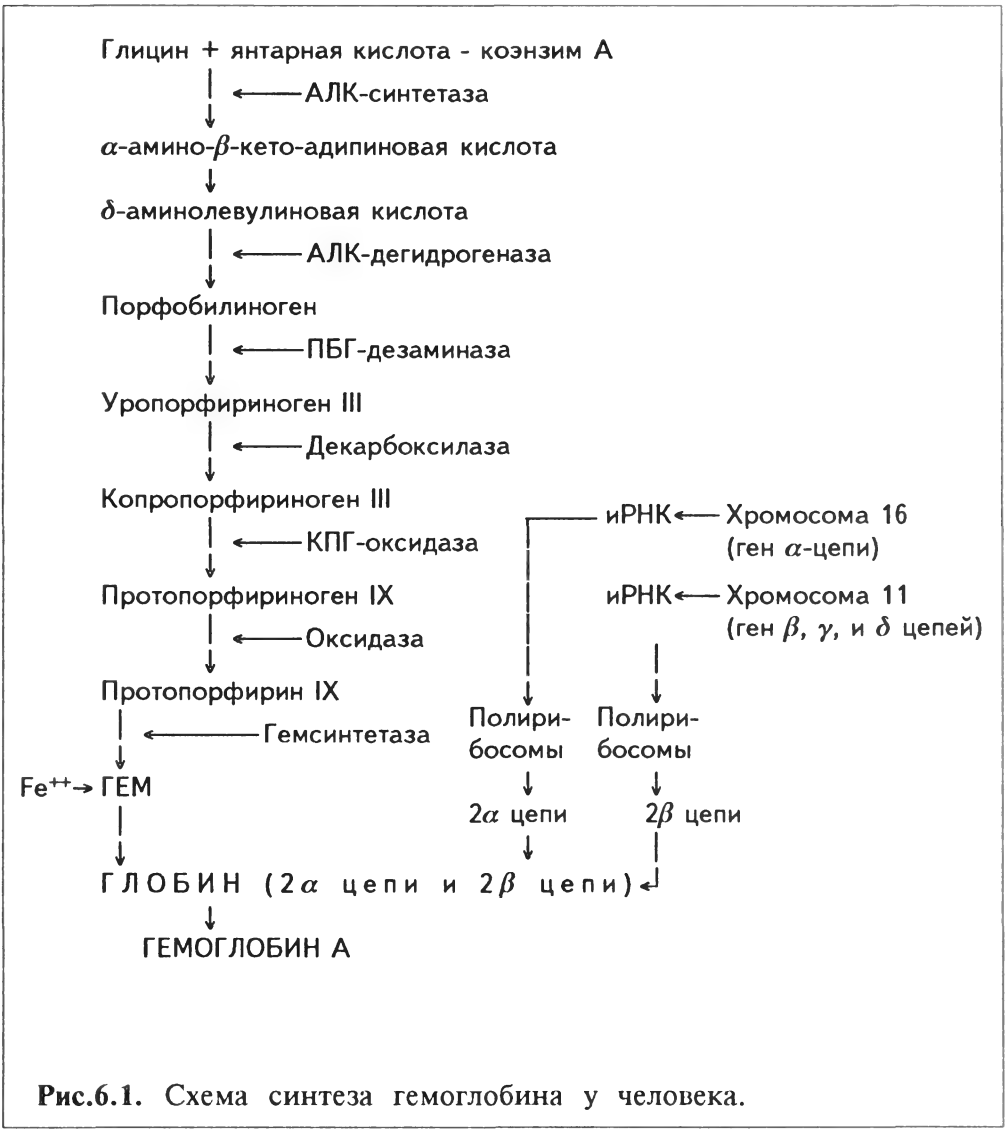



**Рис.6.1.** Схема синтеза гемоглобина у человека.

цепи). В последующем формируется гемоглобин F, молекула глобина которого состоит из $2\alpha$ и $2\gamma$ цепей. При рождении ребенка до 50–80% гемоглобина у него представлены типом F и 15–40% —типом A, а к 3 годам уровень гемоглобина F снижается до 2%. Гемоглобин F обладает большим сродством к кислороду, чем гемоглобин A, 2,3-ДФГ также меньше влияет на соединение гемоглобина F с кислородом. Поэтому гемоглобин F переносит на 20–30% больше кислорода, чем тип A, что способствует лучшему выполнению его функции — снабжению плода кислородом.

**Старение и разрушение эритроцитов в организме.** Максимальная продолжительность жизни эритроцитов достигает 120 дней, средняя — 60–90 дней. Старение эритроцитов сопровождается уменьше-

нием образования в них количества АТФ в ходе метаболизма глюкозы. Это нарушает требующие энергии процессы восстановления формы эритроцитов, транспорта катионов, защиты компонентов эритроцитов от окисления. Эритроциты становятся менее эластичны, их мембрана теряет сиаловые кислоты, в результате чего, они или разрушаются внутри сосудов (внутрисосудистый гемолиз), или же становятся добычей захватывающих и разрушающих их макрофагов селезенки, купферовских клеток печени и макрофагов костного мозга (*внесосудистый* или *внутриклеточный гемолиз*). В ходе *внутриклеточного гемолиза* каждый день разрушается 6–7 г гемоглобина, освобождая в макрофаги до 30 мг железа. После отщепления от гемоглобина гем превращается в желчный пигмент — билирубин, поступает с желчью в кишечник, и в виде стеркобилина и уробилина выводится с калом и мочой. При метаболизме 1 г гемоглобина образуется 33 мг билирубина.

При *внутрисосудистом гемолизе* разрушается 10–20 % эритроцитов. Их гемоглобин освобождается непосредственно в плазму, в которой он связывается плазменным белком — гаптоглобином. Это гликопротеин, при электрофорезе белков мигрирующий с $\alpha$2-глобулином. Половина количества образовавшегося комплекса — гемоглобин–гаптоглобин уже за 10 минут покидает плазму и поглощается паренхиматозными клетками печени, что предупреждает поступление свободного гемоглобина в почки. У здорового человека в плазме содержится около 1 г/л плазмы гаптоглобина и 3–10 мг гемоглобина.

**Обмен железа в организме.** Из 4–5 г железа, содержащегося в организме, 1/4 составляет *резервное железо*, а остальное — *функционально активно*. Из этого количества в состав гемоглобина эритроцитов входит 62–70%, 5–10% содержится в миоглобине, остальное — в тканях, где оно участвует во многих метаболических процессах: в составе металлосодержащих энзимов обеспечивает митохондриальный транспорт электронов, синтез ДНК и деление клеток, метаболизм катехоламинов (гормонов мозгового вещества надпочечников), детоксикационные механизмы, т.е. снижающие активность токсических веществ, поддерживая, в частности, концентрацию цитохрома $P_{450}$. Поэтому дефицит железа в организме человека понижает его физическую активность и работоспособность.

В организме человека происходит интенсивный обмен железа, оно постоянно перемещается из мест его накопления к местам использования и обратно. Так, эритропоэз ежесуточно требует от 20 до 25 мг железа. Почти все это количество железа костный мозг получает за счет его повторного использования. Только около 1 мкг железа вновь ежедневно всасывается в кишечнике, пополняя потери с калом, мочой, потом и слущиванием кожи. У молодых женщин потери железа больше (менструация, беременность). $Fe^{++}$ поступает в эритробласты с белком плазмы — трансферрином, гликопротеином (МВ 76000), мигрирующим при электрофорезе белков плазмы вместе с $\beta_1$-глобулинами. Плазма содержит от 1,8 до 2,6 мг/л трансфер–

рина. Поскольку 1 мг белка связывает 1,25 мкг $Fe^{++}$, то в общем объеме плазмы содержится около 3 мг железа. В норме лишь 1/3 трансферрина плазмы насыщена железом. Дополнительное количество железа, которое может связываться с ненасыщенным железом трансферрином плазмы, определяет ненасыщенную железосвязывающую способность крови. Общее количество железа, которое может быть связано трансферрином, называется ***общей железосвязывающей способностью крови*** (ОЖСК). Концентрация железа в плазме достигает у мужчин 120 мг%, у женщин — 80 мг%. ОЖСК нормальной сыворотки крови составляет 290–380 мг%, с мочой выводится за сутки 60–100 мкг железа.

***Комплекс трансферрин–железо*** фиксируется на рецепторах мембраны эритробласта, количество рецепторов уменьшается в ходе созревания эритроидных клеток, исчезая после созревания ретикулоцитов. Поэтому зрелый эритроцит не включает железо. Освобождение железа из комплекса трансферрин–железо обеспечивается энергией АТФ. Молекула трансферрина, отдавшая железо, смещается с мембранного участка молекулами трансферрина, связанными с железом, поскольку их сродство к рецепторам более сильное. Железо, поступившее в эритробласт, используется в митохондриях для синтеза гема и депонируется в эритробласте в виде резерва. В макрофагах печени, костного мозга резервное железо депонируется в молекуле ферритина, состоящей из 24 единиц белка апоферритина, образующих подобие скорлупы, в центре которой аккумулируется железо. Молекулы ферритина, в свою очередь, образуют внутри лизосом большие аморфные нерастворимые агрегаты — гемосидерин. Таким образом, ферритин и гемосидерин — это формы резервного железа в клетках. При освобождении железа из клеточного резерва оно переводится в двухвалентное состояние (благодаря энзиму ксантиноксидазе, аскорбиновой кислоте и др.), соединяется с трансферрином и транспортируется к эритробластам.

Абсорбция железа эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта усиливается при увеличении концентрации трансферрина в слизистой кишечника, эритропоэтической активности костного мозга и снижается при увеличении концентрации железа в клетках слизистой оболочки кишечника. Абсорбция $Fe^{++}$ в кишечнике более эффективна, чем $Fe^{+++}$ и вещества, поддерживающие двухвалентную форму железа, его растворимость — аскорбиновая кислота, фруктоза, аминокислоты (цистеин, метионин), ускоряют абсорбцию железа. Важным условием абсорбции железа в кишечнике является его биодоступность. Например, железо, входящее в состав гема (мясные продукты, кровяная колбаса) лучше всасывается в кишечнике, чем железо из пищи растительного происхождения.

**Роль витаминов и микроэлементов в кроветворении.** Для нормального метаболизма кроветворная ткань нуждается в поступлении в костный мозг ряда веществ. Витамин $B_{12}$ и фолиевая кислота необходимы для синтеза нуклеопротеинов, созревания и деления ядер клеток. При их дефиците в наиболее интенсивно делящейся ткани

организма — эритроидной, раньше, чем в других, возникают нарушения, выражающиеся в развитии *анемии*. Она связана с формированием в костном мозге огромных ядросодержащих эритроидных клеток — мегалобластов с замедленной скоростью созревания. Образующиеся из них большие эритроциты — мегалоциты обладают резко укороченным периодом жизни. Вследствие указанных нарушений — замедленного поступления эритроцитов в кровь и быстрого их разрушения в ней, возникает анемия. Это заболевание эффективно излечивается введением витамина $B_{12}$. Причина дефицита $B_{12}$ в организме связана с утратой способности париетальных клеток желудка продуцировать "внутренний фактор" — гликопротеин (МВ 60000), который, связывая витамин $B_{12}$, поступающий с пищей, предохраняет его от расщепления пищеварительными ферментами. Эти нарушения возникают при атрофии слизистой желудка, часто наблюдающейся, например, у стариков (глава 20). И хотя запаса витамина $B_{12}$ в печени хватает взрослому человеку на 1–5 лет, постепенное его истощение приводит к заболеванию.

Витамин $B_{12}$ содержится в больших количествах в таких продуктах питания, как печень, почки, яйца. Ежесуточная потребность организма в витамине $B_{12}$ достигает 5 микрограмм, содержание в плазме крови — 150–450 микрограмм/л. Поступив в кишечник, комплекс гликопротеин–$B_{12}$ фиксируется специальными рецепторами слизистой тонкого кишечника и витамин поступает в интестинальные клетки, и далее — в кровь, в которой с помощью особых транспортирующих молекул — транскобаламинов (I, II и III типов) переносятся к печени и костному мозгу. Транскобаламины I и III типа продуцируются лейкоцитами, II — макрофагами. Поэтому при гиперлейкоцитозе отмечается гипервитаминоз $B_{12}$.

Фолиевая кислота (витамин $B_9$) поддерживает синтез ДНК в клетках костного мозга благодаря обеспечению этого процесса одним из нуклеотидов — диокситимидилатом, образующимся в результате митилирования диоксиуридиловой кислоты в присутствии тетрагидрофолата (одной из редуцированных форм фолиевой кислоты). Ежедневная нормальная потребность организма человека в фолиевой кислоте составляет 500–700 мгр. Ее резерв в организме равен 5–10 мг, причем треть его находится в печени. Недостаточное поступление фолиевой кислоты с пищей уже через несколько месяцев вызывает анемию, связанную с ускоренным разрушением эритроцитов. Фолиевой кислотой богаты овощи (шпинат), дрожжи, молоко.

Витамин $B_6$ (пиридоксин) является кофактором (т.е. дополнительным фактором активности) АЛК–синтетазы (рис.6.1.), участвующей в образовании гема в эритробластах, и его дефицит вызывает анемию вследствие нарушенного гемоглобинопоэза.

Витамин С поддерживает основные этапы эритропоэза, способствуя метаболизму фолиевой кислоты в эритробластах. Он участвует в метаболизме железа как на уровне его абсорбции в желудочно–кишечном тракте, так и мобилизациии депонированного в клетках железа.

Витамин Е ($\alpha$-токоферол) осуществляет защиту фосфатидилэтаноламина мембран эритроцитов от перекисного окисления, усиливающего гемолиз эритроцитов.

Защиту гемоглобина и мембраны эритроцитов от окисления осуществляет и витамин РР, являющийся одним из составляющих пиридиннуклеотидов НАД и НАДФ.

Дефицит витамина $B_2$, участвующего в окислительно-восстановительных реакциях, вызывает у человека анемию гипорегенеративного типа.

В метаболизме гемопоэтической ткани участвуют микроэлементы: *медь*, обеспечивающая лучшее всасывание железа в кишечнике и мобилизацию его резерва из печени и ретикулярных клеток; *никель* и *кобальт*, имеющие отношение к синтезу гемоглобина и гемсодержащих молекул, способствующих утилизации железа. Их недостаток вызывает анемию (например, в районах, где почвы бедны этими микроэлементами). *Селен*, тесно воздействуя с витамином Е, защищает мембрану эритроцита от повреждения свободными радикалами. Почти 75% всего *цинка* в организме человека находится в эритроцитах, в составе фермента карбоангидразы. Недостаток цинка вызывает лейкопению.

**Эритропоэз.** Под *эритропоэзом* понимают процесс образования эритроцитов в костном мозге. Первой морфологически распознаваемой клеткой эритроидного ряда, образующейся из колониеобразующей единицы эритроцитарной (КОЕ-Э) — клетки-предшественницы эритроидного ряда, является проэритробласт, из которого в ходе 4–5 последующих удвоений и созревания образуется 16–32 зрелых эритроидных клеток (например, 1 проэритробласт: (удвоение) — 2 базофильных эритробласта I порядка: 4 базофильных эритробласта II поряда: 8 полихроматофильных эритробластов I порядка: 16 полихроматофильных эритробластов II порядка: 32 полихроматофильных нормобласта → 32 оксифильных нормобласта → денуклеация нормобластов → 32 ретикулоцита → 32 эритроцита). Эритропоэз в костном мозге (до формирования ретикулоцита) занимает 5 дней.

В костном мозге человека и животных эритропоэз (от проэритробласта до ретикулоцита) протекает при взаимодействии эритроидных клеток с макрофагами костного мозга. Эти клеточные ассоциации получили название *эритробластических островков* (ЭО) (рис.6.2.). У здоровых людей в костном мозге содержится до 137 ЭО на мкг ткани, при угнетении же эритропоэза их количество может уменьшаться в несколько раз, а при стимуляции —увеличиваться. Макрофаги ЭО играют важную роль в физиологии эритроидных клеток, влияя на их размножение (*пролиферацию*) и созревание за счет: 1) фагоцитоза вытолкнутых из нормобластов ядер; 2) поступления из макрофага в эритробласты с помощью пиноцитоза ферритина, других пластических веществ, необходимых для развития эритроидных клеток; 3) секреции эритропоэтинактивных веществ; 4) высокого сродства к эритроидным клеткам-предшественницам, позволяющим макрофагам создавать благоприятные условиях для развития эритробластов.

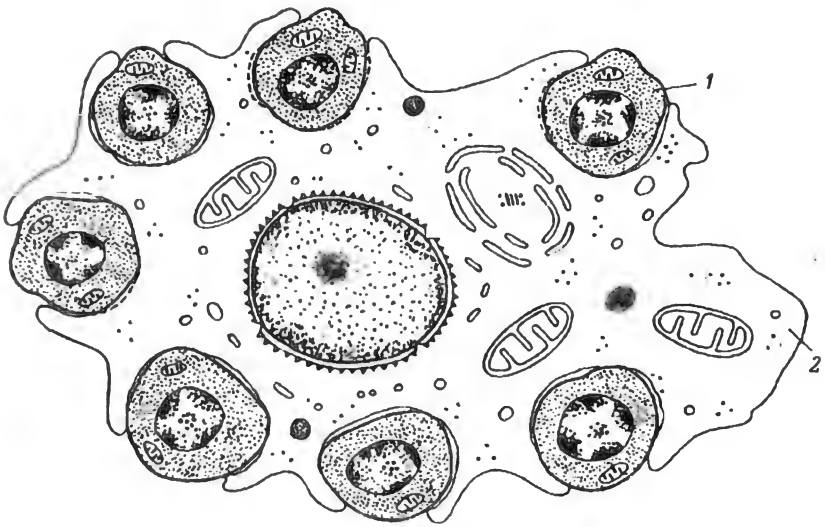



**Рис.6.2.** Эритробластический островок костного мозга человека. 1 — эритробласт, 2 — цитоплазма макрофага.

Из костного мозга в кровь поступают ретикулоциты, в течение суток созревающие в эритроциты. Поэтому количество ретикулоцитов в крови отражает эритроцитарную продукцию костным мозгом, и по их количеству в крови судят об интенсивности эритропоэза. У человека их количество составляет 5–10 %. За сутки в 1 мкл крови поступает 60–80 тыс.эритроцитов. В 1 мкл крови у мужчин содержится 5±0,5 млн, а у женщин — 4,5±0,5 млн эритроцитов.

**Регуляция эритропоэза.** Гуморальным регулятором эритропоэза является гормон *эритропоэтин*. Основным источником его у человека являются почки, их перитубулярные клетки — в них образуется до 85–90 % гормона, остальное количество вырабатывается в макрофагах (купферовские клетки и др.). Синтез и секреция эритропоэтина определяется уровнем оксигенации почек. Структурой почек, чувствительной к гипокисии, является гемсодержащий белок перитубулярных клеток, связывающий молекулу кислорода. При достаточной оксигенации почек оксиформа гемопротеина блокирует ген, регулирующий синтез эритропоэтина. В отсутствии кислорода деоксиформа гемопротеина прекращает тормозить синтез эритропоэтина. При дефиците кислорода в почечных структурах активируются чувствительные к гипоксии ферменты. Например, фосфолипаза $A_2$, ответственная за синтез простагландинов, в т.ч. $E_1$ и $E_2$, активирующих аденилатциклазу и вызывающих рост концентрации цАМФ в перитубулярных клетках почек, синтезирующих эритропоэтин. Лак-

тан, адреналин, норадреналин, взаимодействующие с $\beta_2$-адренорецепторами почек, также активируют аденилатциклазную систему, при этом нарастает концентрация цАМФ и цГМФ, вызывающих усиление синтеза и секрецию эритропоэтина в кровь. Так, продукцию эритропоэтина стимулирует пребывание человека в горах, где $pO_2$ в атмосферном воздухе снижено; кровопотеря, уменьшающая кислородную емкость крови и т.д. У человека количество эритропоэтина составляет 0,01–0,08 МЕ/мл плазмы, но при гипоксии оно может возрастать в 1000 и более раз. Существует взаимосвязь между величиной гематокрита и уровнем эритропоэтина в плазме. При гематокрите, равном 40–45, количество эритропоэтина составляет 5–80 милиЕД/мл, а при гематокрите равном 10–20 — 1–8 ЕД/мл плазмы. Эритропоэтин усиливает пролиферацию клеток-предшественниц эритроидного ряда — КОЕ-Э, а также всех способных к делению эритробластов и ускоряет синтез гемоглобина во всех эритроидных клетках, включая ретикулоциты. Эритропоэтин "запускает" в чувствительных к нему клетках синтез иРНК, необходимых для образования энзимов, участвующих в формировании гема и глобина. Гормон увеличивает также кровоток в сосудах, окружающих эритропоэтическую ткань в костном мозге, и увеличивает выход в кровь ретикулоцитов из его синусоидов.

Торможение эритропоэза вызывают особые вещества — *ингибиторы эритропоэза*, образующиеся при увеличении массы циркулирующих эритроцитов, несоответствующей потребностям тканей в кислороде. Они обнаруживаются, например, в крови у спустившихся с гор людей. Ингибиторы эритропоэза удлиняют цикл деления эритроидных клеток, тормозят в них синтез гемоглобина.

Эритропоэз активируют увеличивающие чувствительность ткани костного мозга к эритропоэтину мужские половые гормоны — *андрогены*. Стимулирующее влияние оказывают не сами андрогены, а продукты их 5-$\beta$-редуктазного превращения — 5-$\beta$-Н-метаболиты. Женские половые гормоны — *эстрогены* обладают противоположным действием на эритропоэз. После полового созревания устанавливающиеся различия в содержании эритроцитов и гемоглобина с более высокими их значениями у мужчин, чем у женщин, связаны с указанным эффектом половых гормонов. Катехоламины, взаимодействуя с $\beta$-адренорецепторами КОЕ-Э, усиливают пролиферацию этих эритроидных клеток-предшественниц.

**Группы крови.** Мембрана эритроцитов человека является носителем более 300 антигенов, обладающих способностью вызывать против себя образование иммунных антител. Часть этих антигенов объединена в 20 генетически контролируемых систем *групп крови* (АВО, Rh-Hr, Дафи, M, N, S, Леви, Диего). *Система антигенов* эритроцитов АВО отличается от других групп крови тем, что содержит в сыворотке крови естественные анти-А ($\alpha$) и анти-В ($\beta$) антитела — агглютинины. Ее генетический локус расположен в длинном плече 9-й хромосомы и представлен генами Н, А, В и 0.

Гены А, В, Н контролируют синтез ферментов — гликолизилтрансферраз, которые и формируют особые моносахариды, создающие антигенную специфичность мембраны эритроцита — А, В, и Н. Их образование начинается на самых ранних стадиях формирования эритроидных клеток. Антигены А, В, и Н под влиянием ферментов образуются из общего вещества — предшественника — церамид-пентасахарида, состоящего из 4 сахаров — N-ацетилгалактозамина, N-ацетилглюкозамина, L-фрукозы и Д-галактозы. Вначале ген Н через контролируемый им энзим формирует из данного предшественника антиген "Н" эритроцитов. Этот антиген, в свою очередь, служит исходным материалом для формирования антигенов А и В эритроцитов, т.е. каждый из генов А и В через активность контролируемого ими энзима формирует из Н-антигена антигены А или В.

Ген "О" не контролирует трансферазу и "Н" антиген остается неизмененным, формируя группу крови 0(1). У 20% людей, имеющих антиген А, обнаружены антигенные отличия, формирующие антигены $A_1$ и $A_2$. Антитела не вырабатываются против "своего", т.е. присутствующих в эритроцитах антигенов — А, В и Н. Однако, антигены А и В широко распространены в животном мире, поэтому после рождения человека в его организме начинается формирование антител против антигенов А, $A_1$, $A_2$ и В, поступающих с пищей, бактериями. В результате в их плазме появляются анти-А ($\alpha$) и анти-В ($\beta$) антитела.

Максимум продукции анти-А ($\alpha$) и анти-В ($\beta$) антител падает на 8-10 летний возраст. При этом содержание в крови анти-А ($\alpha$) всегда выше анти-В ($\beta$). Эти антитела называются *изоантителами*

**Таблица 6.1.** Группы крови системы АВО

| Ген | Антигены на мембране эритроцита | Антитела (в плазме крови) | Группа крови системы АВО |
|---|---|---|---|
| Н(О) | Н | Анти-А($\alpha$) + Анти-$A_2$($\alpha_2$) + Анти-В($\beta$) | I(0) |
| $A_1$ | $A_1$ | Анти-В($\beta$) | II($A_1$) |
| $A_2$ | $A_2$+Н | Анти-$A_1$($\alpha_1$) у 1% обследуемых + Анти-В($\beta$) | II($A_2$) |
| В | В | Анти-А($\alpha$) + Анти-$A_1$($\alpha_1$) | III(В) |
| $A_1$, В | $A_1$+В | Отсутствуют | IV ($A_1$,В) |
| $A_2$,В | $A_2$+В | Анти-$A_1$ ($\alpha_1$) у 25 % обследуемых | IV ($A_2$,В) |

или *агглютининами*, поскольку они вызывают склеивание (*агглютинацию*) эритроцитов, содержащих на мембране соответствующие антигены (*агглютиногены*). Характеристика системы АВО представлена в таблице 6.1.

Антитела $\alpha$ и $\beta$ представлены в плазме крови иммуноглобулином М и иммуноглобулином G. Они не только склеивают эритроциты,

| Группа крови исследуемых эритроцитов | Антитела (антисыворотки), добавляемые к исследуемым эритроцитам | |
|---|---|---|
| | Анти-А($\alpha$) | Анти-В($\beta$) |
| 0(I) | - | - |
| A(II) | + | - |
| B(III) | - | + |
| A,B (IV) | + | + |

(-) — агглютинация отсутствует; (+) — агглютинация эритроцитов

но и вызывают их гемолиз (иммуноглобулины G могут связывать комплемент, вызывая гемолиз; иммуноглобулины M — гемолизины). Поэтому при несовместимости групп крови *донора* (т.е. человека, у которого берут кровь для переливания) и *реципиента* (которому переливают кровь) возникает гемоконфликт, вызванный агглютинацией и гемолизом эритроцитов, сопровождающийся тяжелейшими осложнениями, заканчивающимися гибелью реципиента. Из сказанного следует необходимость определения группы крови человека перед переливанием ему крови.

Группу крови определяют, добавляя к ней антисыворотки или моноклональные антитела против антигенов эритроцитов. Для исключения гемоконфликтов необходимо переливать человеку лишь одногруппную кровь.

Синтез Rh-$H_2$ антигенов эритроцитов контролируется генными локусами короткого плеча 1-й хромосомы. Rh-антигены представлены на мембране эритроцитов тремя связанными участками: антигенами С (Rh′) или с ($H_2^I$), Е (Rh″) или е ($H_2^{II}$) и Д (Rh°) или d. Человек, имеющий "С"-антиген на мембране эритроцита не имеет "с"-антигена, у имеющего "Е" в эритроците отсутствует "е". Из этих антигенов лишь Д является сильным антигеном, т.е. способным иммунизировать не имеющего его человека. Все люди, имеющие Д-антиген называются "*резус-положительными*" (Rh+), а не имеющие его —"*резус-отрицательными*" (Rh-). Среди европейцев 85% людей — резус-положительные, остальные — резус-отрицательные. У некоторых народов, например, эвенов, отмечается 100% Rh+ принадлежность.

При переливании крови резус-положительного донора резус-отрицательном реципиенту у последнего образуются *иммунные антитела* (анти-Д). Поэтому, повторное переливание резус-положительной крови может вызвать гемоконфликт. Подобная же ситуация возникает, если резус-отрицательная женщина беременна резус-положительным плодом, наследующим резус-положительную принадлежность от отца. Во время родов эритроциты плода поступают в кровь матери и иммунизируют ее организм (вырабатываются анти-Д-антитела). Так, уже 0,25 мл плацентарной крови иммунизируют организм матери, что наблюдается у 20% резус-отрицательных матерей. Таким

же осложнением грозят акушерские вмешательства (ручное отделение плаценты, наружный поворот за ножку, аборты). При последующих беременностях резус-положительным плодом анти-Д-антитела проникают через плацентарный барьер, повреждают ткани и эритроциты плода, вызывая выкидыш, а при рождении ребенка — резусную болезнь, характеризующуюся тяжелой гемолитической анемией. Для предупреждения иммунизации резус-отрицательной женщины Д-антигенами плода во время родов, при абортах ей вводят концентрированные анти-Д-антитела. Они агглютинируют резус-положительные эритроциты плода, поступающие в ее организм, и иммунизации не наступает. Хотя остальные резусные антигены в иммунном отношении слабее Д-антигенов, однако и они при их значительном поступлении в организм резус-положительного человека, могут вызвать антигенные реакции.

## 6.2. Лейкоциты.

*Лейкоциты* формируют в организме человека мощный кровяной и тканевой барьеры против микробной, вирусной и паразитарной (гельминтной) инфекции, поддерживают тканевой гомеостазис и регенерацию тканей. У взрослого человека в крови содержится $4-9 \cdot 10^9$/л лейкоцитов. Увеличение их количества называется *лейкоцитозом*, уменьшение - *лейкопенией*. Лейкоциты крови представлены гранулоцитами, т.е. лейкоцитами, в цитоплазме которых при окрашивании выявляется зернистость, и агранулоцитами, цитоплазма которых не содержит зернистости. К гранулоцитам относят нейтрофильные, эозинофильные и базофильные лейкоциты, а к агранулоцитам — лимфоциты и моноциты. Процентное отношение лейкоцитов разных серий в крови называется лейкоцитарной формулой (табл. 6.2.).

**Таблица 6.2.** Лейкоцитарная формула

| Показатели | Общее число лейкоцитов | Гранулоциты | | | | Агранулоциты | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | базофилы | эозинофилы | палочкоядерные | сегментоядерные | лимфоциты | моноциты |
| В 1 мм³ | 4000-10000 | 1-75 | 100-250 | 180-400 | 3065-5600 | 1200-2800 | 200-600 |
| В %% | — | 0.25-0.75 | 1-4 | 2-5 | 55-68 | 25-30 | 6-8 |

**Функции нейтрофильных гранулоцитов.** Функцией зрелых *нейтрофильных лейкоцитов* является уничтожение, проникших в организм инфекционных агентов. Осуществляя ее они тесно взаимодействуют с макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. На важность функционального вклада нейтрофилов в защиту организма от инфекции указывает, например, тяжесть течения инфекционных заболеваний у больных, страдающих сниженной продукцией или качественными нарушениями этих клеток. Нейтрофилы секретируют вещества, обладающие бактерицидными эффектами, способствуют регенерации тка-

ней, удаляя из них поврежденные клетки, а также секретируя стимулирующие регенерацию вещества. Для зрелого нейтрофильного лейкоцита характерно сегментированнное на 2–5 долей ядро, содержащее уплотненный хроматин. Его цитоплазма содержит многочисленные мелкие гранулы трех типов, нейтрофильные при окраске по Романовскому-Гимза. Часть этих гранул, дающих положительную окраску на фермент миелопероксидазу, представлена лизосомами, содержащими многочисленные энзимы: лизоцим, повреждающий стенку бактерий; катионные белки, нарушающие дыхание и рост микроорганизмов; нейтрофильные протеазы и кислые гидролазы, позволяющие нейтрофилам легко переваривать фагоцитированные объекты.

Гранулы нейтрофилов, не окрашивающиеся на миелопероксидазу, содержат лактоферрин, оказывающий бактериостатическое действие, транскобаламины I и III — переносчики витамина $B_{12}$ в крови, лизоцим. В гранулах третьего типа содержатся кислые глюкозаминогликаны, участвующие в процессах размножения, роста и регенерации тканей. Гранулы 2-го и 3-го типов — это секреторные органеллы, выделяющие секрет и вне фагоцитоза, что позволяет отнести нейтрофилы к клеткам, постоянно секретирующим биологически активные вещества.

Нейтрофилы осуществляют свои функции, благодаря способности быстро мигрировать и накапливаться в инфицированном или поврежденном участках организма, фагоцитировать, т.е. захватывать и разрушать в фагоцитарных вакуолях внутри клетки поглощенные бактерии и поврежденные клетки. Их способность к миграции связана с хорошо развитым аппаратом движения. Выбор направления их движения к воспаленным или инфицированным тканям обусловлен появлением в этих тканях вазоактивных и хемотаксических факторов. Вазоактивные факторы повышают проницаемость капилляров, что способствует миграции нейтрофилов в ткань. Хемотаксические факторы взаимодействуют с рецепторами на поверхности гранулоцитов, образуя *лиганд–рецепторный комплекс*, определяющий движение нейтрофилов к воспаленному участку. Самым мощным хемотаксическим эффектом обладают лейкотриены, производные метаболизма арахидоновой кислоты в мембране клеток. Они секретируются активированными Т-лимфоцитами и макрофагами после воздействия на них бактериальных веществ. Помимо лейкотриенов эти клетки секретируют другие хемоатрактанты — эндотоксины. Важными хемотаксическими факторами являются продукты активации комплемента — фрагменты его молекул $C_{3b}$ и $C_{5b}$. Некоторые из этих факторов, особенно $C_{3b}$, функционируют как опсонины, т.е. вещества, облегчающие фагоцитоз бактерий (от греческого opsonein — делать съедобным).

Бактерицидный эффект нейтрофилов связан, во-первых, с возникающим в них "метаболическим взрывом", характеризуемым увеличением потребления кислорода, образованием супероксидных ионов ($O_2^-$) и перекиси водорода ($H_2O_2$). "Метаболический взрыв" начинается спустя 30–60 секунд после контакта мембраны нейтрофилы с

активирующим агентом. Перекись водорода и супероксидные ионы поражают поглощенные клеткой бактерии, окисляя под влиянием миелопероксидазы галогены ($Cl^-$, $J^-$) мембраны бактерий. Во-вторых, бактерицидный эффект нейтрофилов связан с секрецией лизоцима, лактоферрина, катионных белков, эффектом кислых и нейтральных гидролаз на фагоцитированные бактерии.

Нейтрофильный гранулопоэз в костном мозге представлен одновременно пролиферирующими и созревающими клетками — от миелобластов до миелоцитов включительно, и только созревающими клетками — от метамиелоцитов до сегментоядерных нейтрофилов (рис. 6.3.). Зрелые сегментоядерные нейтрофилы поступают из костного мозга в кровь и составляют в ней до 50–70 % всех лейкоцитов. В небольшом количестве (1–5%) в кровь поступают и палочкоядерные нейтрофилы. Их увеличение в крови — важный признак нарастания интенсивности нейтрофильного гранулопоэза. Одновременно это признак остроты воспалительного процесса. Поэтому он имеет диагностическое значение.

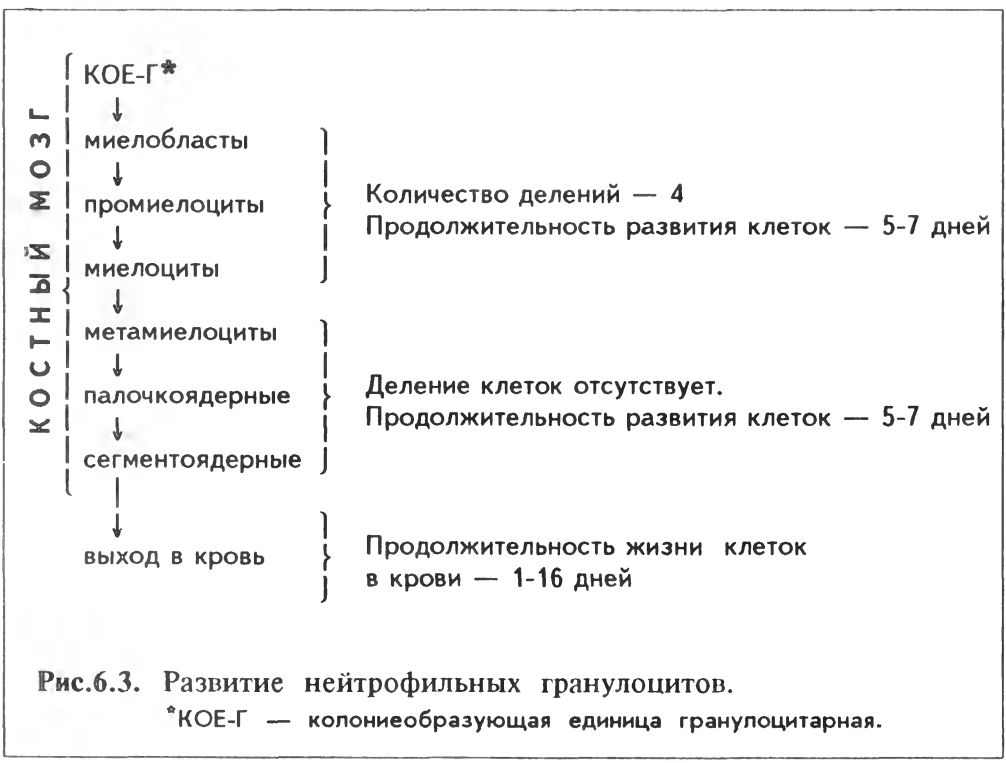



**Рис.6.3.** Развитие нейтрофильных гранулоцитов.
*КОЕ-Г — колониеобразующая единица гранулоцитарная.

В костном мозге находится в 20–25 раз большее количество зрелых сегментоядерных нейтрофилов, чем в крови. Из этого костномозгового резерва образуются циркулирующие гранулоциты. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ-Г), бактериальный эндотоксин и др. вызывают выброс резервных гранулоцитов в кровь. После выхода в кровь, часть гранулоцитов циркулирует в ней, а часть оседает у сосудистой стенки малых вен и капилляров.

образуя пристеночный нециркулирующий резерв (при подсчете гранулоцитов в периферической крови определяется только их циркулирующая часть). Повышенная секреция в кровь адреналина, КСФ-Г вызывают быстрое перемещение пристеночных гранулоцитов в циркулирующую кровь. Пристеночный резерв равен $0,17\pm0,08 \cdot 10^9$ нейтрофилов/кг массы, циркулирующий — $0,22\pm0,05 \cdot 10^9$ /кг массы тела. Средний полупериод жизни циркулирующих гранулоцитов составляет 6–8 часов, а полный — не более 30 часов.

**Функции базофильных гранулоцитов.** Функцией *базофильных гранулоцитов* крови и тканей (к последним относят и тучные клетки) является поддержание кровотока в мелких сосудах и трофики тканей, поддержание роста новых капилляров, обеспечение миграции других лейкоцитов в ткани. Базофильные гранулоциты способны к фагоцитозу, миграции из кровяного русла в ткани и передвижению в них. Базофильные лейкоциты участвуют в формировании аллергических реакций немедленного типа.

Цитоплазмы зрелых базофилов содержат гранулы неравных размеров, окрашивающихся в фиолетово-розовые тона при окраске по Романовскому-Гимза. Базофилы могут синтезировать и накапливать в гранулах биологически активные вещества, очищая от них ткани, а затем и секретировать их. Постоянно присутствуют в клетке: а) кислые глюкозаминогликаны (ГАГ) — хондриотинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат и *гепарин* — основной антикоагуляционный фактор; б) *гистамин* —антагонист гепарина, укорачивающий время кровотечения, активатор внутрисосудистого тромбообразования. Гистамин стимулирует фагоцитоз, оказывает прововоспалительное действие на ткань. Каждый базофил содержит: а) 1–2 пикограмма гистамина, б) "фактор, активирующий тромбоциты" — вещество, вызывающее агрегацию тромбоцитов и освобождение их содержимого, в) "эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксин", вызывающий выход эозинофилов из сосудов в места скопления базофилов. При сенсибилизации организма, т.е. повышенной чувствительности его к аллергенам, в базофилах образуется, так называемая "медленно реагирующая субстанция анафилаксии", вызывающая спазм гладкой мускулатуры.

Основными хемотаксическими факторами, определяющими направление движения базофилов, являются лимфокины, секретируемые лимфоцитами в присутствии аллергена, калликриин, фактор комплемента $C_{567}$. Базофилы, тучные клетки окружают мелкие сосуды печени и легких, секретируя гепарин и гистамин, что поддерживает нормальный кровоток в сосудах, т.к. в этих тканях могут формироваться эмболические тромбы, благодаря медленному течению венозной крови, а в легких — благодаря повышенной концентрации тромбоцитов. Базофилы оказывают эффекты, благодаря дегрануляции, т.е. выбросу содержимого гранул во внеклеточную среду. Мощными активаторами их дегрануляции являются иммуноглобулин Е и взаимодействующие с ним аллергены — вещества антигенной природы, вызывающие сенсибилизацию организма.

Базофильные гранулоциты и тучные клетки имеют общую КОЕ. Это дает основание рассматривать тучные клетки как тканевые формы базофилов. В лейкоцитарной формуле содержится 0,25–0,75% базофилов или около $0,04 \cdot 10^9$/л крови.

**Функции эозинофильных лейкоцитов.** Функции *эозинофильных лейкоцитов* направлены на защиту организма от паразитарной инфекции гельминтами (шистосом, трихинел, аскарид и др.). Эозинофилы уменьшают концентрацию биологически активных соединений, возникающих при развитии аллергических реакций. Эозинофилы являются антагонистами тучных клеток и базофилов благодаря секреции веществ, предупреждающих длительное действие биологически активных веществ этих клеток. Эозинофилы обладают фагоцитарной и бактерицидной активностью. Для зрелого эозинофила характерно 2–х или 3–х дольчатое ядро и два типа гранул в цитоплазме. Большие гранулы содержат специфический основной белок (МВ 11000), обладающий свойством нейтрализовать биологически активные вещества — гепарин, медиаторы воспаления, а также ряд ферментов — $\beta$–глюкоуронидазу, рибонуклеазу, фосфолипазу Д и др. Последняя инактивирует "фактор активирующий тромбоциты", секретируемый базофилами, предупреждая агрегацию тромбоцитов. Маленькие гранулы содержат кислую фосфатазу и арилсульфатазу В, нейтрализующую "медленно реагирующую анафилактическую субстанцию".

Для эозинофилов мощным хемотаксическим фактором является "*эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии*", кислый пептид (МВ 500), секретируемый тучными клетками и базофилами. Его секреция обуславливает выход эозинофилов в места скопления тучных клеток и базофилов. Хемотаксическими эффектами в отношении эозинофилов обладают фрагменты молекул комплемента $C_{3a}$, $C_{5a}$ и $C_{567}$, хемотаксис эозинофилов усиливают гистамин и секрет лимфоцитов, активированных паразитарным антигеном. Хемотаксис позволяет эозинофилам, взаимодействуя с другими клетками крови и иммунными механизмами, участвовать в антипаразитарной защите организма. Например, препятствовать шистосоматозу — широко распространенному в тропиках гельминтозу. Эозинофилы фиксируются на поверхности шистосомулы (ювенильная форма паразита), содержимое гранул эозинофилов повреждает поверхностные структуры паразита и эозинофилы мигрируют в его интерстициальную ткань, вызывая гибель шистосомулы.

При аллергических заболеваниях человека эозинофилы накапливаются в тканях, участвующих в аллергических реакциях (перибронхиальная ткань легких при бронхиальной астме и др.) и нейтрализуют, образующиеся в ходе этих реакций, биологически активные соединения — гистамин, "медленно реагирующую субстанцию анафилаксии", "фактор, активирующий тромбоциты", тормозят секрецию гистамина тучными клетками и базофилами. Подобно нейтрофильным лейкоцитам, эозинофильная серия лейкоцитов представлена в костном мозге пулом пролиферирующих и созревающих клеток — от

эозинофильного миелобласта до миелоцита, и пулом созревающих клеток, начиная от метамиелоцита. Продолжительность развития первого составляет 5,5 дней, второго — 2,5 дня.

В крови человека содержится 2–4% эозинофилов или $0{,}15–0{,}25 \cdot 10^9$/л крови. Увеличение их количества называется *эозинофилией* и свидетельствует о возможной паразитарной инфекции или аллергическом заболевании. Для эозинофилов человека характерно накопление их в тканях, контактирующих с внешней средой — в легких, желудочно-кишечном тракте, коже, урогенитальном тракте. Их количество в этих тканях в 100–300 раз превышает содержание в крови.

**Функции моноцитов–макрофагов.** *Моноциты–макрофаги* (система фагоцитирующих мононуклеаров) обеспечивают фагоцитарную защиту организма против микробной инфекции. Образующиеся в макрофагах продукты метаболизма токсичны для многих паразитов человека. Макрофаги участвуют в формировании иммунного ответа организма и воспаления, усиливают регенерацию тканей и противоопухолевую защиту, участвуют в регуляции гемопоэза. Макрофаги фагоцитируют старые и поврежденные клетки крови.

В мазках, окрашенных по Романовскому–Гимза, моноциты имеют диаметр от 20 до 50$\mu$, объемное почковидное ядро, сдвинутое к периферии клетки, и цитоплазму серо-голубого цвета. При эволюции моноцита в макрофаг увеличивается диаметр клетки, число лизосом и количество содержащихся в них ферментов. Для моноцитов–макрофагов характерен активный аэробный гликолиз, обеспечивающий энергией его фагоцитарную активность, но они используют для генерации энергии и гликолитический путь. Это позволяет большинству макрофагов функционировать даже в анаэробных условиях (например, в полости абсцесса (полость, заполненная гноем). Способность макрофагов распознавать микроорганизмы, поврежденные клетки, медиаторы, гормоны, лимфокины и др. связана со свойствами их плазменной мембраны, рецепторы которой и взаимодействуют с этими лигандами.

Свойства макрофагов поражать другие клетки (цитотоксические свойства) связана с активацией в них оксидативного метаболизма и гексозного монофосфатного шунта, в ходе которых образуются реактивные кислородные посредники, оксиданты, такие как супероксид, перекись водорода, гидроксильный радикал и др., разрушающие опухолевые клетки, поражающие токсоплазмы (кокцидии, паразитические простейшие, вызывающие болезнь у человека), лейшмании (простейшие, вызывающие у человека заболевания — лейшманиозы), возбудители малярии.

Макрофаги человека секретируют более 100 биологически активных веществ с молекулярной массой от 32 (анион супероксида) до 440000 (фибронектин). Так, макрофаги секретируют интерлейкин-I, стимулирующий пролиферацию остеобластов и лимфоцитов, продукцию фибробластами КСФ-ГМ. Макрофаги секретируют вещества, активирующие фибробласты и эндотелиальные клетки и стимулиру-

ющие их деление, а также КСФ-ГМ, КСФ-Г, эритропоэтин, простагландины, лейкотриены В, U, С, Д, Е, тромбоксан, что делает возможным их участие в регуляции гемопоэза, механизмов воспаления и др. Моноциты-макрофаги секретируют фактор, вызывающий некроз опухоли (кахексин), обладающий цитотоксическим и цитостатическим эффектами на опухолевые клетки. Секретируемые макрофагами интерлейкин-I и кахектин воздействуют на терморегуляторные центры гипоталамуса, повышая температуру тела.

Моноциты образуются в костном мозге, где их клетка-предшественница КОЕ-М (колониеобразующая единица моноцитарная) дифференцируется до монобласта, последний совершает одно деление и формирует два промоноцита, каждый из которых, в свою очередь, образует два моноцита. Моноциты мигрируют из костного мозга в циркулирующую кровь и распределяются на циркулирующий и краевой пулы. Далее моноциты из крови мигрируют к тканям и полостям тела, где и дифференцируются в соответствующие тканевые макрофаги.

У человека время формирования промоноцита занимает от 38 до 48 часов. Общее число моноцитов в костном мозге взрослого человека — $7{,}3 \cdot 10^9$ клеток, они пребывают в костном мозге не более 24 часов после деления промоноцита. Общее же число циркулирующих в крови человека моноцитов оценивается в $1{,}7 \cdot 10^9$ клеток, а их краевой пул достигает почти 75%. Выход моноцитов из крови в ткани составляет $1{,}6 \cdot 10^7$ клеток в час. Средний полупериод их пребывания в крови колеблется от 36 до 104 часов. Продолжительность жизни моноцитов-макрофагов в тканях человека составляет не менее 3 недель. У взрослого человека количество моноцитов достигает 1-9 % всех лейкоцитов крови, а в 1 мкл крови 300-700. Под *моноцитозом* понимают увеличение абсолютного их количества свыше 800 клеток/мкл.

**Регуляция грануло- и моноцитопоэза.** Стимулирующие эффекты на гранулоцитопоэз оказывают особые вещества — *гранулоцитарные колониестимулирующие факторы* (КСФ-Г), образующиеся в моноцитах, макрофагах и Т-лимфоцитах. Угнетающие эффекты на гранулоцитопоэз оказывают *кейлоны* (тканевоспецифические ингибиторы), которые секретируются зрелыми нейтрофилами. Кейлоны — это низкомолекулярные соединения, угнетающие синтез ДНК в клетках-предшественницах гранулоцитарных ростков костного мозга. Зрелые нейтрофилы ограничивают также воспроизводство новых нейтрофильных лейкоцитов, продуцируя лактоферрин, угнетающий секрецию КСФ-Г. Простагландины серии Е, образуемые моноцитами и макрофагами, также угнетают гранулоцитопоэз. Продукция моноцитов, также как и гранулоцитов, регулируется балансом стимулирующих и угнетающих факторов. Стимулирует моноцитопоэз моноцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ-М), тормозят образование моноцитов простагландины серии Е, $\alpha$- и $\beta$-интерфероны. Продукцию стимулирующих моноцитопоэз КСФ ослабляет лактоферрин, высвобождаемый нейтрофилами. Большие дозы гидрокорти-

зона препятствуют выходу моноцитов из костного мозга в кровь, хотя пролиферация моноцитов в костном мозге и сохраняется. Вследствие этого резко снижается содержание моноцитов-макрофагов в крови и тканях. Возбуждение $\alpha$-адренорецепторов КОЕ-ГМ катехоламинами стимулирует пролиферацию моноцитов.

## 6.3. Функции тромбоцитов.

Кровяные пластинки образуют главную линию обороны организма против внезапных потерь крови. Они аккумулируются почти тотчас в месте повреждения кровеносных сосудов и закупоривают их вначале временной, а затем постоянной ***тромбоцитарной пробкой***, облегчают превращение фибриногена в фибрин в поврежденном участке.

**Структура и функции тромбоцитов.** Циркулирующие в крови ***тромбоциты*** имеют дисковидную форму, диаметром от 2 до 5 мкм, объемом 5-10 мкм$^3$. Тромбоциты оказались весьма сложным клеточным комплексом, представленным системами мембран, микротрубочек, микрофиламентом и органелл. Используя технику, позволяющую разрезать распластанный тромбоцит параллельно поверхности, в клетке выделяют несколько зон: периферическую, золя-гель, внутриклеточных органелл (рис.6.4.). На наружной поверхности периферической зоны располагается покров, толщиной до 50 нм, содержа-

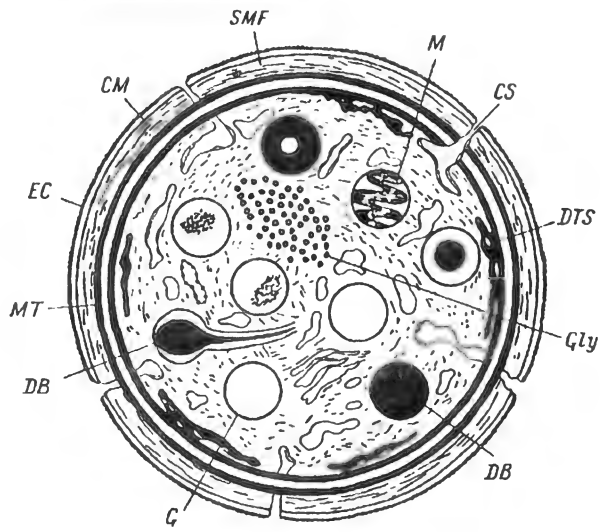



**Рис.6.4.** Ультраструктурная организация тромбоцита.
Сечение параллельное горизонтальной плоскости.
EC — периферическая зона тромбоцита, CM — трехслойная мембрана, SMF — субмембранный филомент, MT— микротрубочки, Gly — гликоген. Зона органнелл — M — митохондрии, G — гранулы, DB — плотные гранулы, DTS — система плотных трубочек, CS — система открытых канальцев.

щий плазматические факторы свертывания крови, энзимы, рецепторы, необходимые для активации тромбоцитов, их адгезии (приклеивания к субэндотелию) и агрегации (приклеиванию друг к другу). Так, мембрана тромбоцитов содержит "мембранный фосфолипидный фактор 3" — "фосфолипидную матрицу", формирующую активные коагуляционные комплексы с плазменными факторами свертывания крови. Мембрана богата также арахидоновой кислотой, поэтому важным ее компонентом является фермент — фосфолипаза $A_2$, способная образовывать свободную арахидоновую кислоту для синтеза простагландинов, из метаболитов которых формируется короткоживущий агент — тромбоксан $A_2$, вызывающий мощную агрегацию тромбоцитов. Активация фосфолипазы $A_2$ в мембране тромбоцита осуществляется при ее контакте с коллагеном и фактором Виллебранда — адгезивными белками субэндотелия, обнажающимися при повреждении эндотелия сосудов.

В липидный бислой мембраны тромбоцитов встроены гликопротеины I, II, III, IV, V. Гликопротеин I состоит из субединиц — Ia, Ib, Ic. Ia — рецептор, ответственный за адгезию тромбоцитов к коллагену субэндотелия. Комплекс "Ib — фактор свертывания крови IX" на поверхности кровяных пластинок выполняет функцию рецептора для фактора Виллебранда, что также необходимо для адгезии пластинок на субэндотелии. Ic обеспечивает связывание с еще одним адгезивным белком субэндотелия — фибронектином, а также распластывание пластинки на субэндотелии.

Гликопротеин II состоит из субединиц IIa и IIb, необходимых для всех видов агрегации тромбоцитов. Гликопротеин IIIa с гликопротеином IIb образуют Ca-зависимый комплекс, связывающий на тромбоцитах фибриноген, что обеспечивает дальнейшую агрегацию тромбоцитов и ретракцию (сокращение) сгустка. Гликопротеин V гидролизируется тромбином, поддерживает агрегацию тромбоцитов. Снижение в мембране тромбоцитов содержания различных субединиц гликопротеинов I–V вызывает повышенную кровоточивость.

К нижнему слою периферической зоны прилегает зона золя–геля гиалоплазмы, в свою очередь отделяющая зону внутриклеточных органелл. В указанной зоне вдоль края клетки располагается краевое кольцо микротрубочек, контактирующее с микрофиламентом, представляющим сократительный аппарат тромбоцита. При стимуляции тромбоцита кольцо микротрубочек, сокращаясь, смещает гранулы к центру клетки ("централизация гранул"), сжимает их, вызывая секрецию содержимого наружу через систему открытых канальцев. Сокращение кольца микротрубочек позволяет тромбоциту также образовывать псевдоподии, что увеличивает его способность к агрегации.

Зона органелл тромбоцитов содержит плотные гранулы, альфагранулы I и II типов. В плотных гранулах находятся АДФ, АТФ, кальций, серотонин, норадреналин и адреналин. Кальций участвует в регуляции адгезии, сокращении, секреции тромбоцита, активации его фосфолипаз и, следовательно, продукции эндоперекиси, простагландинов, в ходе дальнейших превращений которых образуется тромбоксан $A_2$. АДФ секретируется в больших количествах при ад-

гезии тромбоцитов к стенке сосуда и способствует прикреплению циркулирующих тромбоцитов к адгезированным, тем самым поддерживая рост тромбоцитарного агрегата. Серотонин (5-гидрокситриптамин) секретируется тромбоцитом во время "реакции освобождения гранул" и обеспечивает вазоконстрикцию в месте повреждения.

Альфа-гранулы I типа содержат антигепариновый фактор пластинок 4, фактор роста тромбоцитов, тромбоспондин (гликопротеин G) и др. Антигепариновый фактор тромбоцитов 4 секретируется тромбоцитами под влиянием АДФ, тромбина, адреналина, сопровождая агрегацию тромбоцитов. Тромбоспондин образует комплекс с фибриногеном на поверхности активированных тромбоцитов, необходимый для формирования тромбоцитарных агрегатов. Тромбоцитарный ростковый фактор (ТРФ) — полипептид, стимулирующий рост гладких мышц сосудов и фибробластов, восстановление сосудистой стенки и соединительной ткани. Благодаря его свойствам, кровяные пластинки поддерживают целостность сосудистой стенки. Больные с тромбоцитопенией имеют сниженную устойчивость стенки капилляра, поэтому петехии (точечные кровоизлияния в коже) появляются вслед за легкими травмами или изменением давления крови. Петехии вызваны слущиванием эндотелия капилляров. В нормальных условиях возникший дефект устраняется пластинками, секретирующими ТРФ.

Альфа-гранулы II типа содержат лизосомальные энзимы (кислые гидролазы). Большая часть гранул исчезает после адгезии или агрегации тромбоцита. Этот феномен ("реакция освобождения гранул") имеет место после активации тромбоцита различными соединениями — тромбоксаном $A_2$, АДФ, адреналином, тромбином, протеолитическими энзимами, бактериальными эндотоксинами, коллагеном и др.

**Тромбоцитопоэз и его регуляция.** Под *тромбоцитопоэзом* понимают процесс образования тромбоцитов в организме. В основном, он протекает в костном мозге и включает следующие этапы: колониеобразующая единица мегакариоцитарная (КОЕ-мег) → промегакариобласт → мегакариобласт → промегакариоцит → зрелый мегакариоцит → тромбоцитогенный мегакариоцит → тромбоциты (рис.6.5.).

Истинные митозы, т.е. деление клеток, присущи только КОЕ-мег. Для промегакариобластов и мегакариобластов характерен эндомитоз (глава 1), т.е. удвоение ДНК в клетке без ее деления. После остановки эндомитоза, в основном после 8, 16, 32, 64-кратного удвоения ДНК, мегакариобласт начинает дифференциацию до тромбоцитарного мегакариоцита, образующего тромбоциты.

В костном мозге тромбоцитогенные мегакариоциты локализованы преимущественно на поверхности синусного эндотелия и их цитоплазматические отростки проникают в просвет синуса через эндотелий. Одни из них проникают на 1-2 мкм в просвет синуса и фиксируют мегариоцит на эндотелии (функция "якоря"). Второй тип отростков представлен вытянутыми цитоплазматическими лентами (до 120 мкм в длину), входящими в просвет синуса и получившими

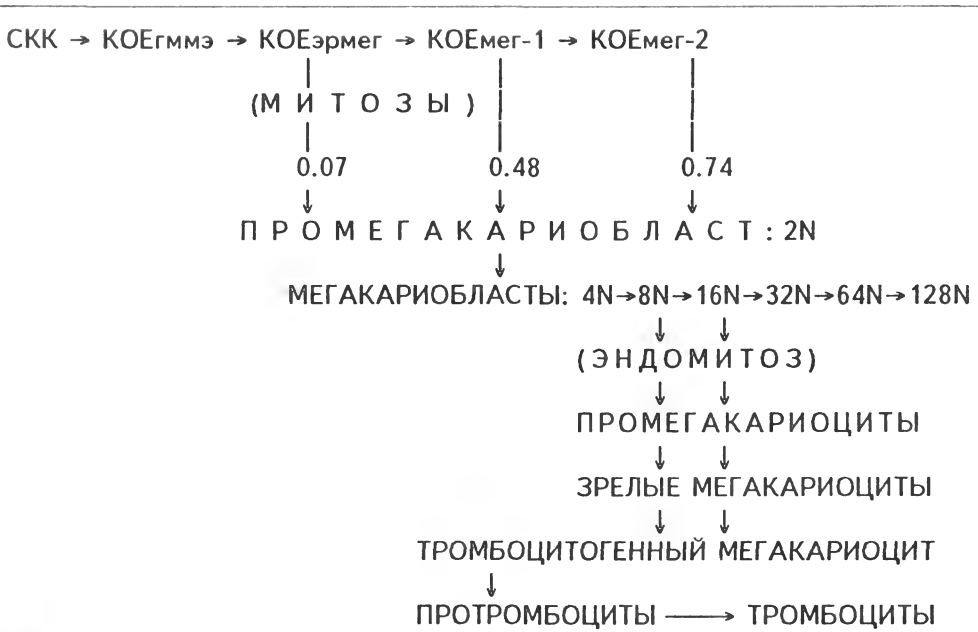



**Рис.6.5.** Схема дифференцировки клеток мегакариоцитарной серии.
СКК — стволовая кроветворная клетка; КОЕгммэ — КОЕгранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарная; КОЕэрмег — КОЕэритроцитарно-мегакариоцитарная; КОЕмег — КОЕмегакариоцитарная; КОЕмег-1 — менее дифференцированная; КОЕмег-2 — более дифференцированная клетка; 0.07, 0.48, 0.74 — вероятность вовлечения клетки-предшественницы в мегакариоцитарную дифференциацию.

название *протромбоцитов*. Их количество у одного мегакариоцита может достигать 6–8. В просвете синуса цитоплазма протромбоцита после локальных сокращений разрывается, и он образует около 1000 тромбоцитов. В циркулирующее русло поступают и протромбоциты. Вышедшие в кровь протромбоциты достигают микроциркуляторного русла легких, где из них освобождаются тромбоциты. Поэтому количество тромбоцитов оказывается более высоким в легочных венах, чем в легочной артерии Количество тромбоцитов, образовавшихся в легких, может достигать 7–17% от массы тромбоцитов в крови.

У человека время полного созревания мегакариоцитов занимает 4–5 дней. Костный мозг человека содержит около $15.10^6$ мегакариоцитов/кг веса тела. Дневная продукция тромбоцитов у человека 66000±14600 в 1 мкл крови. В среднем мегакариоцит высвобождает до 3000 тромбоцитов. Количество тромбоцитов в крови взрослого человека достигает $150–375.10^9$/л; у детей —$150–250 \cdot 10^9$/л. Содержание тромбоцитов в крови взрослого ниже 150.10 9/л рассматривается как *тромбоцитопения*.

Общая популяция тромбоцитов представлена циркулирующими в крови (70%) и находящимися в селезенке (30%). Накопление тром-

боцитов в селезенке происходит благодаря более медленному их движению через извилистые селезеночные корды и занимает до 8 минут. Сокращение селезенки (например, вызванное адреналином) освобождает пластинки в общий кровоток. Существование селезеночного депо тромбоцитов объясняет, почему их количество неизменно выше у спленэктомированных (с удаленной селезенкой) людей, чем у нормальных индивидуумов. У пациентов со спленомегалией (увеличенной селезенкой) значительная часть циркулирующих тромбоцитов медленно продвигается через увеличенную селезенку, количество пластинок в крови оказывается сниженным, возникает тяжелая тромбоцитопения.

Продолжительность жизни тромбоцитов человека колеблется от 6,9 до 9,9 дней. Их разрушение происходит, преимущественно, в костном мозге и, в меньшей степени, в селезенке и печени.

В плазме крови людей обнаружен колониестимулирующий фактор мегакариоцитарный (КСФ-мег), стимулирующий митозы и дифференциацию КОЕ-мег. Стимулом для его образования является истощение содержания мегакариоцитов и их предшественников в костном мозге. Регуляция тромбоцитопоэза в фазу немитотического развития мегакариоцитов осуществляется другим гуморальным фактором — *тромбопоэтином*. Его количество в плазме повышается при усилении потребления тромбоцитов (воспаление, необратимая агрегация тромбоцитов). Тромбопоэтин необходим для полного созревания цитоплазмы мегакариоцитов, нормального формирования в ней тромбоцитов. Регуляция мегакариоцитопоэза включает и особые вещества — его гуморальные ингибиторы, угнетающие как пролиферативную, так и немитотическую стадии развития мегакариоцитов. Ингибитор деления КОЕ-мег выделен из активированных тромбоцитов. Это гликопротеин, массой в 12–17 кд. Источником ингибитора тромбоцитопоэза является, также, селезенка.

## 6.4. Механизмы гемостаза.

**Тромбоцитарный гемостаз.** *Тромбоцитарная реакция*, т.е. реакция тромбоцитов на нарушение целостности сосудистой стенки, формируется параллельно реакции самих сосудов на повреждение — их сокращение в месте повреждения, шунтирование крови выше поврежденного участка. Поскольку сосудисто-тромбоцитарная реакция на повреждение первой обеспечивает остановку кровотечения из микрососуда, то ее называют сосудисто-тромбоцитарным или первичным гемостазом, а формирование и закрепление тромбов — вторичным коагуляционным гемостазом. Первая волна агрегации тромбоцитов связана с их адгезией к пластинкам, приклеившимся рецепторами гликопротеинов I и II к фактору Виллебранда, фибронектину и коллагену субэндотелия поврежденных тканей. Вторая волна агрегации вызвана высвобождением АДФ из плотных гранул тромбоцитов, образованием тромбоксана $A_2$ в их мембране, взаимодействием мембранных гликопротеинов IIв–IIIс с фибриногеном, V — с тромбином.

Вторую волну агрегации тромбоцитов обеспечивают тромбоксан $A_2$ и тромбин. Мощным стимулом для образования тромбоксана $A_2$ являются коллаген и фактор Виллебранда, активирующие фосфолипазу $A_2$. Тромбин, образуемый на мембране кровяной пластинки, благодаря секреции ею фактора V и взаимодействию его с гликопротеином V, начинает быстро действовать как сильный агрегационный агент. Новые порции тромбоцитов соприкасаются с адгезированными тромбоцитами, начинается агрегация вновь принесенных кровью клеток, и вновь включаются вышеописанные механизмы, а это, в свою очередь, усиливает агрегацию новой партии тромбоцитов и т.д. Тромбоцитарный тромб уплотняется и сокращается. Его формирование усиливается образованием *фибрина* (фибринового тромба) вследствие активации системы свертывания крови.

**Система свертывания крови.** Эта система обеспечивает остановку кровотечения, благодаря образованию фибриновых тромбов. В физиологических условиях большинство факторов свертывания крови содержится в ней в неактивном состоянии, в виде неактивных форм ферментов, обозначаемых римскими цифрами: I, II, VIII, IX, X, XI, XII, XIII (табл.6.3.). Однако повреждение сосуда или клеток крови приводит к активации этих ферментов. При этом переход в активное состояние одного фактора вызывает активацию следующего, образуя каскадную реакцию, заканчивающуюся образованием фибриновых нитей, формирующих сеть тромба (рис.6.6.). В начале этой реакции в крови, в зоне поврежденного сосуда образуется активная протромбо-

**Таблица 6.3** Факторы свертывания крови

| Фактор | Период полужизни | Молекулярная масса (дальтон) | Нормальная концентрация в плазме (мг/мл) |
|---|---|---|---|
| I — фибриноген | 3,7 дня | 340.000 | 1500-4000 |
| II — протромбин | 2,8 дня | 72.500 | 150 |
| III — тромбопластин | — | — | 0 |
| IV — ионы кальция | — | — | 0,9-1,2 ммоль/л |
| V — проакцелерин | 15-24 ч | 330.000 | 10 |
| VI — проконвертин | 1,2-6 ч | 48.000 | менее 1 |
| VII с — антигемофилический А<br>VIII ФВ — фактор Виллебранда | 5-12 ч<br>24-40 ч | 1.000.000 | менее 0,5 |
| IX — антигемофильный фактор Б, фактор Кристнаса | 20-24 ч | 57.000 | 5 |
| X — фактор Стюарта-Прауэра | 32-48 ч | 59.000 | 8 |
| XI — антигемофильный фактор В, предшественник плазменного тромбопластина | 40-48 ч | 160.000 | 5 |
| XII — фактор Хагемана | 48-52 ч | 76.000 | 35 |
| XIII — фибрин-стабилизирующий фактор | 5-12 дней | 320.000 | 20 |
| Плазминоген | 2,2 дня | 90.000 | 150 |
| Прекалликреин (фактор Флетчера) | — | 85.000 | 30 |
| Высокомолекулярный кениноген | — | 150.000 | 80 |

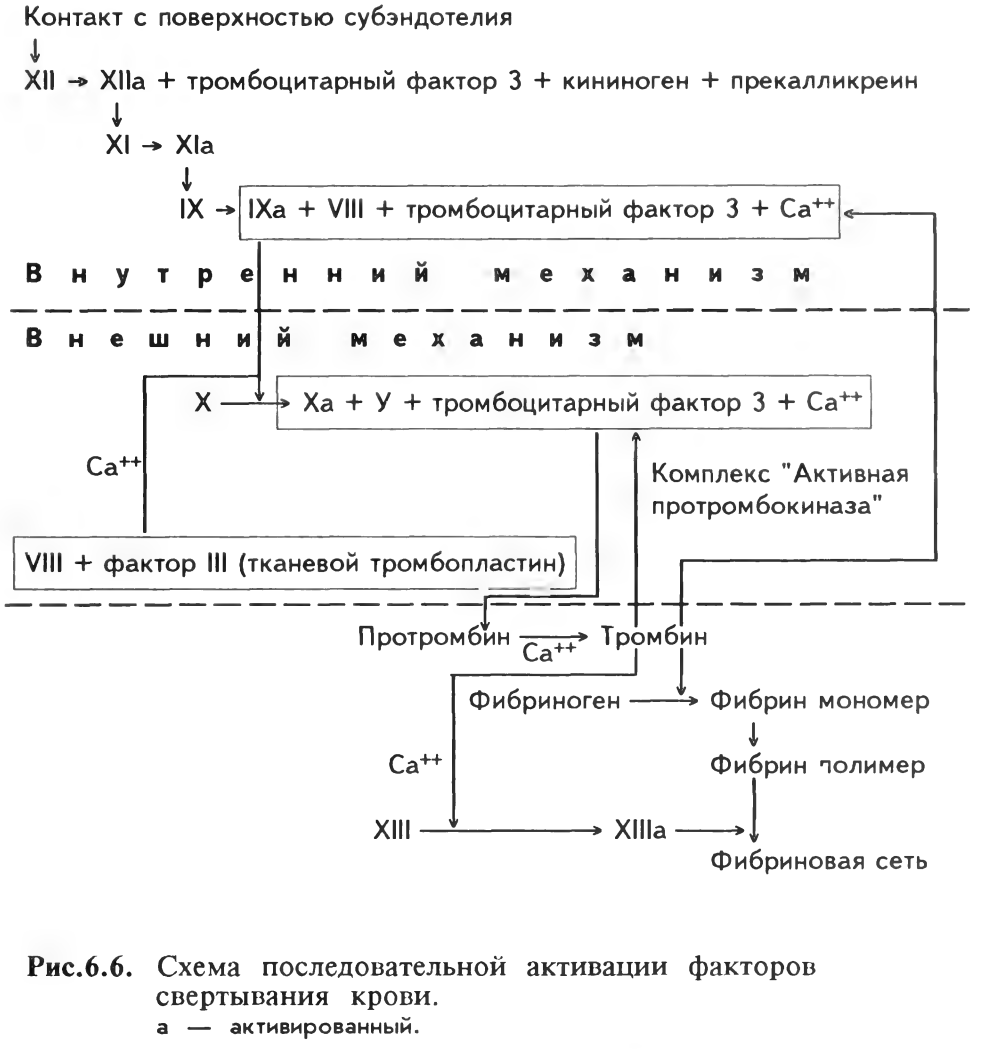



**Рис.6.6.** Схема последовательной активации факторов свертывания крови.
а — активированный.

киназа, превращающая неактивный протромбин в тромбин — активный протеолитический фермент, отщепляющий от молекулы фибриногена 4 пептида мономера. Каждый из мономеров имеет 4 свободных связи. Соединяясь ими друг с другом, конец к концу, бок к боку, они в течение нескольких секунд формируют волокна фибрина. Их сеть вначале слаба, однако под влиянием фибрин-стабилизирующего фактора (фактора XIII), также активируемого в крови тромбином в присутствии ионов кальция, в фибрине образуются дополнительные дисульфидные связи и сеть фибриновых волокон становится прочной. В этой сети задерживаются тромбоциты, лейкоциты, эритроциты и белки плазмы, формируя фибриновый тромб.

В крови содержатся и неферментные белки — акселераторы, также обозначаемые римскими цифрами (фактор V, VII), обеспечивающие ускорение во много тысяч раз течение реакции свертывания

крови при взаимодействии с фосфолипидными поверхностями тромбоцитов (с тромбоцитарным фактором 3), участками мембран (микромембран) других поврежденных клеток.

Превращение в тромбин протромбина происходит под воздействием *активной протромбиназы*. Различают два пути формирования активной протромбиназы (рис.6.6) — внешний, возникающий при повреждении сосудистой стенки и окружающих тканей, и внутренний — возникающий при контакте крови с субэндотелием, компонентами соединительной ткани сосудистой стенки или при повреждении самих клеток крови.

При внешнем пути из мембран клеток поврежденной ткани в плазму высвобождается комплекс фосфолипидов (тканевой тромбопластин или фактор III), вместе с фактором свертывания крови VII действующий как протеолитический энзим на фактор X. Активированный таким образом фактор X в присутствии ионов кальция немедленно соединяется с тканевыми фосфолипидами и фактором V. Этот комплекс и составляет активную протромбиназу. Через несколько секунд после ее формирования часть протромбина превращается в *тромбин*. Образовавшийся тромбин, действуя как протеолитический фермент, активирует фактор V, что дополнительно резко ускоряет превращение протромбина в тромбин.

Внутренний механизм свертывания крови запускается ее травматизацией (появление разрушенных тромбоцитов и эритроцитов) или контактом с субэндотелием, что активирует фактор XII. Фактор XIIa (а — активированный) действует энзиматически на фактор XI и при взаимодействии с тромбоцитарным фактором 3 и высоко молекулярным кининогеном плазмы превращает его в фактор XIa. Эта реакция ускоряется прекалликреином плазмы. XIa активирует фактор IX (антигемофильный фактор В). После образования фактора IXa формируется комплекс: "фактор IXa + фактор VIII (антигемофильный глобулин $A_1$) + тромбоцитарный фактор 3 + ионы кальция". Этот комплекс активирует фактор X. Фактор Xa образует с фактором V и тромбоцитарным фактором 3 новый комплекс, называемый протромбиназой, который в присутствии ионов кальция в считанные секунды превращает протромбин в тромбин.

Следует подчеркнуть весьма важную роль фосфолипидной матрицы (тромбоцитарного фактора 3) в повышении активности протромбиназы — при отсутствии фосфолипидной матрицы ее активность снижается в 1000 раз!

Нарушенное формирование комплекса, активирующего фактор X, сопровождается нарушениями гемостаза. Так, тромбоцитопения, создавая дефицит тромбоцитарного фактора 3, приводит к геморрагическому диатезу, дефицит фактора IX вызывает гемофилию В, дефицит фактора VIII — гемофилию А.

Активация протромбокиназы по внешнему пути занимает около 15 секунд, а по внутреннему — 2–10 минут. Активированная протромбокиназа и ионы кальция превращают протромбин в тромбин. Количество образующегося тромбина прямо пропорционально количеству

активированной протромбокиназы. Протромбин синтезируется в печени, для его образования необходим витамин К, поэтому поражение печени или гиповитаминоз К сопровождаются кровоточивостью.

После образования сгустка через 30–60 минут начинается его сокращение (*ретракция*). Оно связано с сокращением нитей актина и миозина тромбоцитов, а также сети фибрина под влиянием тромбина и ионов кальция. В результате ретракции сгусток сжимается в плотную массу, тромб уплотняется.

**Противосвертывающие механизмы.** Физиологические *антикоагулянты* поддерживают кровь в жидком состоянии и ограничивают процесс тромбообразования. К ним относятся антитромбин III, гепарин, протеины "С" и "S", альфа–2–макроглобулин, нити фибрина. На долю *антитромбина III* (альфа–2–глобулин) приходится 75% всей антикоагулянтной активности плазмы. Он является основным плазменным кофактором гепарина, ингибирует активность тромбина, факторов Ха, IXа, VIIа, XIIа. Его концентрация в плазме достигает 240 мг/мл.

*Гепарин* — сульфатированный полисахарид. Образует комплекс с антитромбином III, трансформируя его в антикоагулянт немедленного действия и в 1000 раз усиливая его эффекты, активируя неферментный фибринолиз.

*Протеины "С" и "S"* синтезируются в печени при участии витамина К. Протеин "С" инактивирует активированные факторы VIII и V. Протеин "S" резко снижает способность тромбина активировать факторы VIII и V. Нити фибрина обладают антитромбинным действием, благодаря адсорбции на них до 85–90% тромбина крови. Это помогает сконцентрировать тромбин в формирующемся сгустке и предотвратить его распространение по току крови.

Эндотелиальные клетки неповрежденной сосудистой стенки препятствуют адгезии тромбоцитов на ней. Этому же противодействуют гепариноподобные соединения, секретируемые тучными клетками соединительной ткани, а также простациклин, синтезируемый эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосуда, активация протеина "С" на эндотелии сосуда. Гепариноподобные соединения эндотелия (и гепарин крови) усиливают антикоагуляционную активность антитромбина III. *Простациклин* является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов. В физиологических условиях он образуется в венозных и артериальных эндотелиальных клетках из арахидоновой кислоты, через этап формирования эндоперекисей простагландинов. В результате между образующейся в тромбоцитах проагрегационной субстанцией — тромбоксаном $A_2$ и антиагрегационной активностью простациклина сосудистой стенки возникает динамическое равновесие, регулирующее агрегацию тромбоцитов. Сниженная или утраченная продукция простациклина участком эндотелия может быть одной из причин агрегации кровяных пластинок и вести к формированию тромба.

*Тромбомодулин* — рецептор тромбина на эндотелии сосудов взаимодействуя с тромбином, активирует белок "С", обладающий

способностью высвобождать тканевой активатор плазминогена из стенки сосуда. Дефицит белка "С" сочетается с повышенной свертываемостью крови, наклонностью к тромбозам. Свертывание крови в сосуде предупреждает и гладкая поверхность эндотелия, препятствующая включению внутреннего пути формирования активной протромбиназы. Мономолекулярный слой белка, адсорбированный на поверхности эндотелия, отталкивает факторы свертывания и тромбоциты, также предупреждая свертывание крови.

*Фибринолиз* — это процесс разрушения (*лизиса*) сгустка крови, связанный с расщеплением фибрина, фибриногена на мелкие фрагменты. Важнейшая функция *фибринолиза* — восстановление просвета сосудов, закупоренных тромбами. Расщепление сгустка крови осуществляется системой ферментов, активными компонентами которой являются плазмин — протеолитический фермент, расщепляющий нити фибрина, а также фибриноген, факторы свертывания крови V, VII, XII и протромбин.

В плазме крови содержится неактивная форма фермента плазминогена — белок *плазминоген*. Существует несколько механизмов его активации. Одни из них связан с высвобождением белкового тканевого активатора из эндотелиальных клеток на участке формирующегося кровяного сгустка. Активировать плазминоген могут также активированный фактор свертывания крови XII при взаимодействии с калликриином и высокомолекулярным кининогеном, а также лизосомальные ферменты поврежденной ткани. Активатором плазминогена является урокиназа, образующаяся в почках и выделяющаяся с мочой. В кровь попадает ее небольшое количество, и с ней связано лишь около 15% общей фибринолитической активности. Активатором плазминогена является стрептокиназа бактерий. Данным действием стрептококков в инфицированных тканях объясняют растворения плазменного сгустка в лимфе и тканевой жидкости и распространение инфекции.

Активный плазмин блокируется *антиплазминами*. Наиболее деятельным является $\alpha_2$–антиплазмин ($\alpha_2$–глобулин), способный нейтрализовать 2/3 всего плазмина. Другой ингибитор фибринолиза — $\alpha_2$–макроглобулин. Продукты, образующиеся в ходе фибринолиза, тормозят агрегацию тромбоцитов и формирование волокон фибрина, тормозят фибринолиз. Лизис кровяных сгустков продолжается в течение нескольких дней. Выброс тканевых активаторов фибринолиза имеет место под влиянием физических нагрузок, адреналина, норадреналина.

## 6.5. Общие закономерности кроветворения.

**Кроветворные клетки–предшественницы.** Ежечасно у здорового человека в крови погибает 20 миллиардов тромбоцитов, 10 миллиардов эритроцитов и 5 миллиардов лейкоцитов. Эта непрерывная утрата клеток постоянно компенсируется равным ей количеством вновь образующихся форменных элементов крови. Масштаб этого восполнения огромен: примерно каждые два года в организме че-

ловека производится масса клеток крови, равная массе его тела. Указанный огромный пролиферативный потенциал кроветворной ткани заключен в *стволовых кроветворных клетках* (СКК) — предшественницах, способных к самообновлению, т.е. производству дочерних СКК на протяжении всей жизни человека. СКК диффренцируется: 1) в направлении клетки-предшественницы всех линий миелопоэза, т.е. гранулоцитопоэза, моноцитопоэза, мегакариоцитопоэза и эритропоэза; 2) в направлении клетки-предшественницы Т-лимфоцитов; 3) клетки-предшественницы В-лимфоцитов (рис.6.7.). Эти клетки-предшественницы получили название *колониестимулирующих единиц* (КОЕ) или *колониеобразующих клеток* (КОК), от формируемых ими при культивировании ин витро колоний. Так, КОЕ-ГММЭ — *гранулоцитарно-макрофагально-мегакариоцитарно-эритроцитарная колониеобразующая единица* получила название от формируемой ею колонии, состоящей из гранулоцитов, макрофагов, мегакариоцитов и эритроцитов; пре-КОЕ-Т — от колонии, состоящей из Т-клеточных субпопуляций; пре-КОЕ-В — от колонии, состоящей из В-лимфоцитов. КОЕ-ГММЭ в ходе дифференциации формируют би- и унипотентные КОЕ, которые также классифицируют на основании произведенного ими потомства при культивировании ин витро. Так, нейтрофильные гранулоциты и макрофаги образуются из одной общей КОЕ. Поэтому возникло ее название — КОЕ-гранулоцитарно-моноцитарная (КОЕ-ГМ). КОЕ, образующая колонии из эритроидных клеток и мегакариоцитов, называется эритроцитарно-мегакариоцитарной (КОЕ-Эмег) и т.п. Это примеры бипотентных клеток, т.е. клеток, дифференцирующихся в направлении каких-либо двух линий гемопоэза. Формирующиеся из них унипотентные КОЕ образуют колонии из клеток только одной линии. В связи с этим возникли их названия — КОЕ-эритроцитарные, эозинофильные, базофильные, нейтрофильные, мегакариоцитарные.

Бипотентные КОЕ обладают значительной способностью к размножению. Например, КОЕ-Эмег, будучи стимулированной ростковыми факторами, способна совершать до 13 митозов и образовывать несколько десятком КОЕ-Э, из которых далее формируется несколько тысяч эритроидных клеток. Количество КОЕ-Эмег достигает 30-40 на $10^5$ клеток костного мозга, а содержание КОЕ-Э в нем почти в 10 раз выше, чем КОЕ-Эмег. Из каждой КОЕ-Э образуется до 50 эритроцитов. КОЕ-ГМ способна совершать 5-6 делений, образующиеся из нее КОЕ-Г и КОЕ-М —еще 5-6 делений каждая. Это позволяет одной КОЕ-ГМ формировать тысячи зрелых клеток-потомков — гранулоцитов и моноцитов.

Дифференциация клеток-предшественниц КОЕ-ГММЭ до унипотентных КОЕ сопровождается формированием рецепторов к гемопоэтическим гормонам (интерлейкину-3, КСФ-ГМ, эритропоэтину, тромбоцитопоэтину), к нейромедиаторам, катехоламинам, тиреотропному гормону, производным тестостерона, поэтому указанные гормоны регулируют пролиферацию и дифференциацию клеток крови.

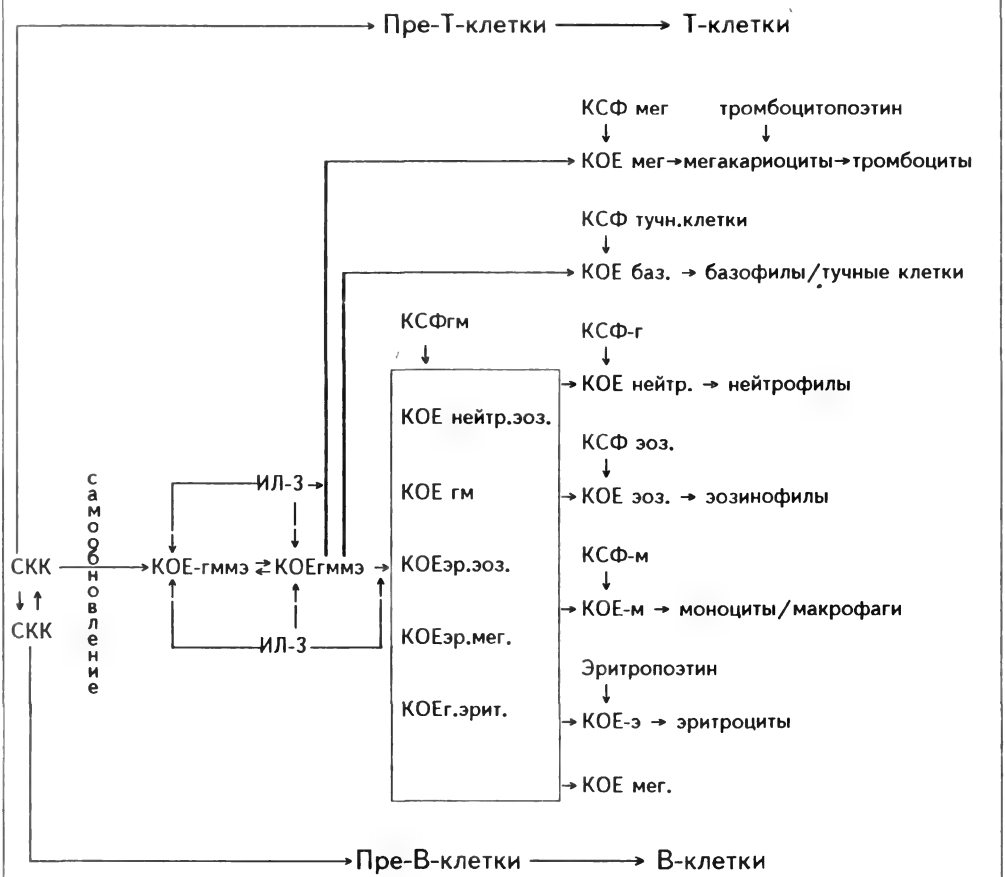



**Рис.6.7.** Схема развития гемопоэтических клеток и регулирующие их колониестимулирующие факторы.
СКК — стволовая кроветворная клетка;
КОЕ-ГММЭ — колониеобразующая единица гранулоцитарно-моноцитарно-мегакариоцитарно-эритроцитарная;
КОЕ нейтр.эоз. — КОЕ нейтрофильно-эозинофильная;
КОЕ-гм — КОЕ гранулоцитарно-моноцитарная;
КОЕ эр.эоз. — КОЕ эритроцитарно-эозинофильная;
КОЕ эр.мег. — КОЕ эритроцитарно-мегакариоцитарная;
КОЕ г.эрит. — КОЕ гранулоцитарно-эритроцитарная;
КОЕ мег. — КОЕ мегакариоцитарная;
КОЕ баз. — КОЕ базофильная; КОЕ нейтр. — КОЕ нейтрофильная;
КОЕ эоз. — КОЕ эозинофильная; КОЕ-мс — КОЕ моноцитарная;
КСФ — колониестимулирующий фактор;
КСФ-мег — КСФ мегакариоцитов; КСФ-г — КСФ гранулоцитов;
КСФ-баз. — КСФ базофилов; КСФ-м — КСФ моноцитов;
КСФ-эоз. — КСФ эозинофилов.

**Регуляция пролиферации и дифференциации КОЕ (КОК).** Рост различных КОЕ в культурах удается получить, добавляя стимулирующие его факторы. Отсюда факторы, стимулирующие образование гранулоцитарных колоний, получили название "колониестимулирующие факторы гранулоцитарные" — КСФ-Г, макрофагальных — КСФ-М, гранулоцитарно-макрофагальных — КСФ-ГМ, эозинофильных — КСФэоз, мегакариоцитарных — КСФмег, стимулирующие развитие колоний из КОЕ-ГММЭ — мульти-КСФ (позже обозначенные как интерлейкин 3 — ИЛ-3). Установлено, что ИЛ-3 и КСФ-ГМ стимулируют пролиферацию и дифференциацию не только КОЕ-ГММЭ и КОЕ-ГМ, но и других бипотентных КОЕ. В связи с этим, ИЛ-3 и КСФ-ГМ рассматривают как факторы неспецифические, поддерживающие самообновление и пролиферацию КОЕ-ГММЭ и бипотенциальных. Все КСФ-ы гликопротеины, относимые ныне к семье полипептидных гормонов, регулирующих гемопоэз. Источниками ИЛ-3 и КСФэоз являются Т-лимфоциты, спленоциты; КСФ-ГМ — Т-лимфоциты, моноциты, эндотелиальные клетки и фибробласты; КСФ-Г, КСФ-М — моноциты и фибробласты; эритропоэтина — перитубулярные клетки почек, купферовские клетки печени.

Гены, контролирующие синтез ИЛ-3, КСФ-Г и КСФ-М у человека, находятся на дистальной части длинного плеча 5 хромосомы, КСФ-Г — локализованы у человека на 17 хромосоме, эритропоэтина — на 7 хромосоме. Нарушение участков генома, ответственных за синтез молекулярных регуляторов гемопоэза, вызывает у человека тяжелые нарушения в системе крови. Продукцию КСФ усиливают различные стимулы: гипоксия —эритропоэтина, тромбоцитопения — тромбоцитопоэтина, микробная инфекция — КСФ-ГМ, КСФ-Г, КСФ-М, гельминтная инфекция — КСФэоз. Но каждый из перечисленных раздражителей одновременно стимулирует в организме и продукцию неспецифических ростковых факторов — ИЛ-3, КСФ-ГМ и других. При этом ИЛ-3 и КСФ-ГМ стимулируют как пролиферацию КОЕ-ГММ и КОЕ бипотентных, так и формирование на их мембране рецепторов к КСФ-ам, действие которых направлено на унипотентные КОЕ. Высокие же концентрации КСФ-Г, КСФ-М и других стимулируют пролиферацию и дальнейшую дифференциацию унипотентных клеток-предшественниц гранулоцитарного, моноцитарного и др. рядов.

На интенсивность продукции КСФ-ов оказывает регулирующее влияние вегетативная нервная система. Так, введение животным $\alpha$- и $\beta$-адреноблокаторов значительно уменьшает уровень КСФ-ов в крови. Стимулируют гемопоэз Т-лимфоциты. Так, действие на организм возбуждающих гемопоэз факторов (кровопотеря, высотная гипоксия и др.) вызывает миграцию лимфоцитов в костный мозг и активацию ими КОЕ. КСФ-ы регулируют функции не только КОЕ, но и зрелых клеток крови. Так, КСФ-м усиливает фагоцитарную активность, метаболизм, миграцию в ткани зрелых нейтрофилов и моноцитов-макрофагов. КСФ-Г стимулирует бактерицидную, фагоцитарную и цитотоксическую активность этих клеток. ИЛ-3 также усиливает цитотоксическую активность макрофагов, увеличивает

эозинофильную фагоцитарную активность, а КСФ-М — бактерицидную и тумороцидную (разрушающую опухолевые клетки) функции моноцитов и макрофагов.

**Роль стромы гемопоэтических органов в регуляции кроветворения.** Важную роль в регуляции кроветворения играет *строма костного мозга*. К ней относят макрофаги, структуры эндоста — соединительно-тканной оболочки, выстилающей костномозговую полость, костномозговые синусоиды, жировые клетки, соединительную ткань и нервные окончания. Эти структуры формируют "*гемопоэтическое индуцирующее микроокружение*" (ГИМ), необходимое для пролиферации, дифференциации и фиксации СКК в костном мозге, размножения и созревания миелоидных клеток. Так, механическое повреждение структур стромы костномозговых синусоидов или эндоста в эксперименте тормозит регенерацию костного мозга. С эндостом, покрывающим поверхность костных трабекул, взаимодействуют делящиеся КОЕ. Более же зрелые клетки располагаются у костномозговых синусоидов. Элементы стромы формируют ГИМ, продуцируя ростковые факторы, экстрацеллюлярный матрикс, содержащий фибронектин, ламинин и коллаген, глюкозаминогликаны.

СКК, КОЕ-ГММЭ и малодифференцированные бипотенциальные клетки выходят из костного мозга в кровь и циркулируют в ней. Это обеспечивает постоянный обмен клетками между анатомически разделенными участками кроветворной ткани. Однако, пролиферировать и дифференцироваться эти клетки способны лишь в ткани костного мозга, и необходимые для этого условия создает ГИМ. Так, адгезивный гликопротеин — фибронектин выполняет "якорную", фиксирующую функцию в отношении КОЕ-ГММЭ в эритроидных КОЕ, и одновременно увеличивает их пролиферацию. Особые же микроворсинки ретикулярных и эндотелиальных клеток стромы фиксируют СКК и КОЕ-ГМ.

Строма костного мозга продуцирует особый фактор — модулятор, гемопоэтин-I (Г-I), который не вызывает пролиферации КОЕ, но резко усиливает пролиферативный эффект КСФ на эти клетки.

Активация эритропоэза сочетается с увеличением в нем концентрации нейтральных глюкозаминогликанов (ГАГ), а гранулоцитопоэза — кислых ГАГ-ов (гепарансульфата, дерматан сульфата, гиалуроновой кислоты и др.). Эффект ГАГ реализуется через увеличение проницаемости мембран гемопоэтических клеток для кальция и активацию в них системы циклических нуклеотидов с увеличением концентрации цАМФ. Таким образом, ГАГ способствует формированию вторичных посредников, обеспечивающих быстрое распространение сигнала от рецептора гемопоэтической клетки к ее геному в ходе действия КСФ на КОЕ.

**Регуляция выхода клетки из костного мозга.** Сосудистая сеть костного мозга начинается от артерии, проникающей через костный канал. От центральных ее ответвлений отходят синусоиды, потом артериолы, направляющиеся к периферии кости и распадающиеся на

капилляры (рис.6.8.). Синусоиды представлены многочисленными разветвлениями и анастомозами, впадающими далее в прямые, а затем в центральные синусоиды, из которых кровь поступает в вены, выходящие из кости. Каждая связка извитых синусоидов, впадающая в тот же сегмент прямых синусоидов, образует с последним "*синусоидальное дерево*", являющееся элементарной морфо-функциональной сосудистой единицей костного мозга. Стенка синусоидов состоит из эндотелиальных клеток и лежащих на них со стороны гемопоэтической ткани широких мононуклеарных адвентициальных клеток. Гемопоэтическая ткань располагается между синусоидами, созревающие эритроидные и гранулоцитарные клетки, мегакариоциты и макрофаги прилегают к наружной поверхности сосудистых синусов.

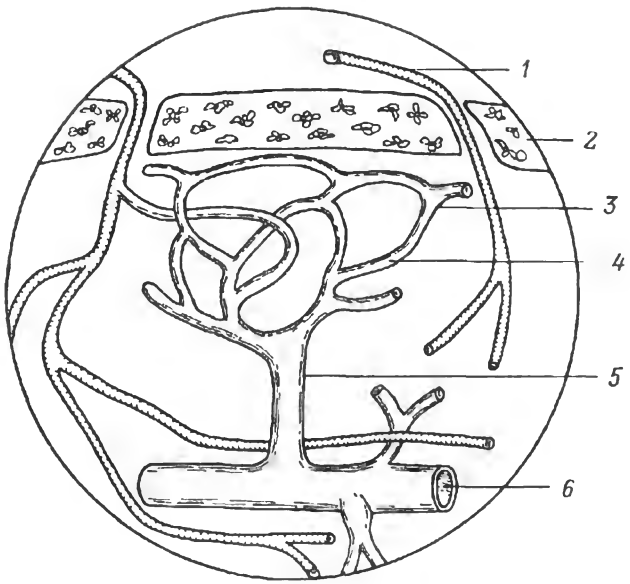



**Рис.6.8.** Микроциркуляция в ткани костного мозга.
"Синусоидальное дерево" образовано извитыми анастомозирующими синусами, затем прямым синусом. 1 — афферентная артерия, 2 — костная ткань, 3 — извитой синус, 4 — синусоидальное дерево, 5 — прямой синус, 6 — центральный синус.

Высвобождение клеток из костного мозга в кровь связано с их проходом через отверстия между эндотелиальными клетками костномозговых синусоидов. Диаметр этих отверстий 2,3 мкм, т.е. много меньше проходящих через них в кровь клеток. Поэтому мигрирующие клетки должны обладать достаточной деформируемостью, чтобы преодолеть барьер и выйти в кровь. Плохо деформирующиеся, ригидные ядра эритробластов, миелобластов, промиелоцитов не позволяют им мигрировать через отверстия в синусоиде. Напротив, хорошо деформирующиеся ядра зрелых гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов дают им возможность пересекать эндотелий.

Важным условием миграции клеток в кровь является способность ретикулоцитов и клеток белой крови к движению. Они пересекают узкие отверстия синусов, выпуская в них сначала пседоподии. В костно-мозговых синусоидах края эндотелиальных клеток тесно прилегают друг к другу и не позволяют клеткам проходить через отверстия между ними (рис.6.9). Однако, миграция клеток через них облегчается ритмичными расслаблениями синусоидов, которые уменьшают перекрытие этими клетками пор. Поверхность эндотелиальных клеток частично покрыта адвентициальными клетками, которые легко скользят по ней, благодаря сократительному аппарату, имеющемуся у адвентициальных клеток. Сокращаясь, адвентициальные клетки уменьшают покрываемую ими поверхность костно-мозговых синусоидов и увеличивают возможность миграции клеток.

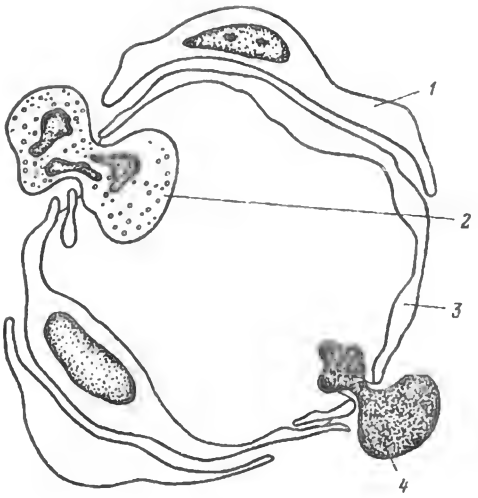



**Рис.6.9.** Поперечный срез костномозгового синуса.
Сегментоядерный нейтрофил и ретикулоцит пересекают стенку синуса. 1 — адвентициальная клетка, 2 - нейтрофил, 3 — эндотелиальная клетка, 4 — ретикулоцит.

Выход клеток в просвет синусоида возрастает под влиянием молекулярных регуляторов гемопоэза. Эритропоэтин стимулирует быстрый выход ретикулоцитов, КСФ и бактериальный эндотоксин — нейтрофилов. Эти факторы облегчают формирование отверстий в эндотелии, уменьшая внешнюю поверхность эндотелия костно-мозгового синуса, покрытого адвентициальными клетками. Например, инъекция животному эритропоэтина резко уменьшает этот адвентициальный покров и ретикулоциты легко пересекают гемато-модулярный барьер.

В норме небольшая часть клеток погибает в костном мозге и подвергается фагоцитозу, не достигнув нормальной стадии созревания. Применительно к эритроидному ряду, это явление называется ***неэффективным эритропоэзом***, применительно к гранулоцитарному — *не-*

*эффективным гранулопоэзом.* Неэффективный гемопоэз охватывает от 2 до 10% эритробластов и от 10 до 15% костномозговых гранулоцитов Их мембраны теряют сиаловые кислоты, отсюда отрицательный заряд их мембраны уменьшается, и макрофаги, располагающиеся на наружной поверхности костномозговых синусоидов, легко фагоцитируют эти клетки. В кровоток неполноценные клетки не поступают.

**Особенности метаболизма кроветворной ткани.** Массы костного мозга у взрослого человека составляет 4,6% от массы тела или около 3,4 кг, в том числе красного костного мозга около 1,7 кг. Общее количество ядросодержащих клеток достигает в среднем $8{,}1 \cdot 10^9$/кг массы тела, а занимаемый ими объем колеблется от 1320 до 4192 мл.

Дифференциация клеток костного мозга сопровождается одновременно их многочисленными митозами, что делает его одной из наиболее пролиферирующих тканей организма. В делящихся клетках идет интенсивный синтез белков, характерных для развития клеточных линий крови: энзимов в гранулоцитах, гемоглобина в эритробластах и т.д. Для осуществления митоза клетка использует энергию макроэргических соединений, образующихся в процессе окислительного фосфорилирования. Это объясняет наличие интенсивного энергообмена в ткани костного мозга и его усиление при повышении пролиферативной активности. Например, после кровопотери усиление эритропоэза всегда совпадает с активацией в костном мозге процессов аэробного окисления, увеличивается скорость потребления кислорода клетками, интенсивность дыхания и окислительного фосфорилирования в их митохондриях. Объемный кровоток в костном мозге увеличивается, благодаря раскрытию нефункционирующих синусоидов, в результате укорачивается путь диффузии кислорода от отдельного сосуда к клетке.

Характерен спектр изоферментов в гемопоэтической ткани костного мозга после кровопотери: повышается активность аэробных изоферментов лактатдегидрогеназы, что способствует большему поступлению Ац КоА в цикл Кребса. При активации гемопоэза в костном мозге возрастает интенсивность синтеза ядерных и митохондриальных ДНК, РНК и белков, увеличивается количество митохондрий, поверхность их мембраны, общее число рибосом, потребление свободных аминокислот. Например, усиление регенерации эритроцитов увеличивает потребление тканью костного мозга лизина, серусодержащих, ароматических аминокислот, глютаминовой кислоты, при их дефиците регенерация красной крови замедляется. Усиление пролиферации гемопоэтичеких клеток требует повышения проницаемости их мембран, что обеспечивается повышением интенсивности перекисного окисления липидов.

Между жировыми и гемопоэтическими клетками костного мозга существуют реципрокные отношения: резорбция жировой ткани предшествует активации и гранулоцитопоэза, и, особенно, эритропоэза. Высвобождающиеся из нее полиненасыщенные жирные кислоты локально реутилизируются в ходе гемопоэза для формирования клеток крови.

# Глава 7. Функции кровообращения и лимфообращения.

Основное назначение *сердечно-сосудистой системы* — обеспечение кровообращения, т.е. постоянной циркуляции крови в замкнутой системе сердце-сосуды. Движущей силой кровотока является энергия, задаваемая сердцем потоку крови в сосудах, и *градиент давления* — разница давлений между различными отделами сосудистого русла: кровь течет от области высокого давления к области низкого давления. Поэтому из аорты (где среднее давление составляет 100 мм рт.ст.) кровь течет через систему магистральных артерий (80 мм рт.ст.) и артериол (40–60 мм рт.ст.) в капилляры (15–25 мм рт.ст.), откуда поступает в венулы (12–15 мм рт.ст.), венозные коллекторы (3–5 мм рт.ст.) и полые вены (1–3 мм рт.ст.). *Центральное венозное давление* — давление в правом предсердии — составляет около 0 мм рт.ст. В легочной артерии (где течет венозная кровь) кровяное давление составляет 18–25 мм рт.ст., в легочной вене — 3–4 мм рт.ст. и в левом предсердии — 2–3 мм рт.ст.

Благодаря постоянному движению крови в сосудах, обеспечиваются основные функции системы кровообращения: 1) транспорт веществ, необходимых для обеспечения функций клеток организма; 2) доставка к клеткам организма химических веществ, регулирующих их обмен; 3) отвод от клеток, переработанных в них, веществ (метаболитов); 4) гуморальная, т.е. осуществляемая через жидкость, связь органов и тканей между собой; 5) доставка тканям средств защиты; 6) удаление вредных веществ из организма; 7) обмен тепла в организме. Следовательно, основное предназначение системы кровообращения состоит в выполнении *нутритивной* (питательной) функции. При этом к тканям доставляются не только питательные вещества, но также кислород, физиологически активные вещества, в том числе гормоны, вода, соли, а из тканей выводятся углекислота и другие продукты обмена веществ в них.

После открытия английским ученым У.Гарвеем постоянного кровообращения в сердечно-сосудистой системе и опубликования им в 1628 году соответствующих доказательств в книге "Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных" стало ясно, что кровоток в организме теплокровных осуществляется по двум кругам, соединенным между собой через сердце для создания замкнутой системы. *Малый* (или легочный) *круг кровообращения* осуществляет прямой контакт с внешней средой, а большой обеспечивает контакт с органами и тканями. Это выделение в сердечно-сосудистой системе двух кругов кровообращения сохранилось до настоящего времени и было

дополнено лишь анатомическим делением в сосудистом русле (артерии, артериолы, капилляры, венулы, вены).

Однако, в последнее время наметилось стремление заменить анатомическое подразделение сердечно-сосудистой системы функциональным, так как, изучая физиологические механизмы, обеспечивающие основные функции системы кровообращения, необходимо оперировать соответствующими физиологическими понятиями.

**Функциональные классификации системы кровообращения.** Распространено и обосновано деление сердечно-сосудистой системы по уровню кровяного давления: *область высокого* и *область низкого давления*. К области высокого давления относят левый желудочек сердца, артерии крупного, среднего и мелкого калибра, артериолы; к области низкого давления — остальные отделы системы (от капилляров — до левого предсердия).

В функциональной классификации шведского физиолога Б.Фолкова предусмотрено деление системы кровообращения на "последовательно соединенные звенья".

1. *Сердце* — насос, ритмически выбрасывающий кровь в сосуды.
2. *Упруго-растяжимые сосуды*, которые превращают ритмичный выброс крови в них из сердца в равномерный кровоток (аорта с ее отделами, легочная артерия).
3. *Резистивные сосуды* (сосуды сопротивления) с прекапиллярным и посткапиллярным отделами, которые вместе создают общее сопротивление кровотоку в сосудах органа (в основном, артериолы и венулы).
4. *Прекапиллярные сфинктеры* — специализированный отдел мельчайших артериальных сосудов, который также участвует в создании общего сопротивления кровотоку, а сокращение гладкомышечных клеток сфинктеров может приводить к перекрытию просвета мелких сосудов. Эти сосуды регулируют обмен кровотока в капиллярном русле.
5. *Обменные сосуды*, или истинные капилляры, где кровь контактирует с тканью благодаря огромной поверхности капиллярного ложа. Здесь реализуется основная функция сердечно-сосудистой системы — обмен между кровью и тканями.
6. *Шунтирующие сосуды* (артерио-венозные анастомозы), наличие которых доказано не для всех тканей.
7. *Емкостные сосуды*, в которых изменения просвета, даже столь небольшие, что не оказывают существенного влияния на общее сопротивление, вызывают весьма существенные изменения распределения крови и величины притока ее к сердцу (венозный отдел системы).

Однако ряд смысловых и терминологических характеристик в этой классификации не лишен недостатков. Например, неудачно введение понятий "резистивные" и "емкостные" сосуды, поскольку сопротивлением обладают как артериальные, так и венозные сосуды, хотя в количественном плане эта функция весьма различна для указанных отделов. Точно также емкостью обладают как венозные сосуды, так и артериальные. Весьма расплывчатым является и понятие "емкост-

ные сосуды", поскольку одни авторы относят к ним все венозное ложе, другие — только венулы и мелкие вены. Неудачно выделены в классификации и "прекапиллярные" сфинктеры, поскольку в венозном русле также существуют сосуды с расположением гладкомышечных волокон типа сфинктеров или запирательных образований. Во всяком случае, выделять "сфинктерные" сосуды в артериальном русле, зная, что они имеются и в венозном, не совсем справедливо.

Обобщая эти соображения, функциональное назначение различных отделов сердечно-сосудистой системы классифицировано (Б.И.Ткаченко) следующим образом:

1. *Генератор давления и расхода крови* — сердце, подающее кровь в аорту и легочную артерию во время систолы.

2. *Сосуды высокого давления* — аорта и крупные артериальные сосуды, в которых поддерживается высокий уровень кровяного давления.

3. *Сосуды — стабилизаторы давления* — мелкие артерии и артериолы, которые путем сопротивления кровотоку и во взаимоотношении с сердечным выбросом, поддерживают оптимальный для системы уровень давления.

4. *Распределители капиллярного кровотока* — терминальные сосуды, гладкомышечные образования которых при сокращении прекращают кровоток в капилляре или возобновляют его (при расслаблении), обеспечивая необходимое в данной ситуации число функционирующих и нефункционирующих капилляров.

5. *Обменные сосуды* — капилляры и частично посткапиллярные участки венул, функция которых состоит в обеспечении обмена между кровью и тканями.

6. *Аккумулирующие сосуды* — венулы и мелкие вены, активные или пассивные изменения просвета которых ведут к накоплению крови (с возможностью ее последующего использования) или к экстренному выбросу ее в циркуляцию. Функция этих сосудов в основном емкостная, но они обладают и резистивной функцией, хотя и намного меньшей, чем стабилизаторы давления.

7. *Сосуды возврата крови* — крупные венозные коллекторы и полые вены, через которые обеспечивается подача крови к сердцу.

8. *Шунтирующие сосуды* — различного типа анастомозы, соединяющие между собой артериолы и венулы и обеспечивающие ненутритивный кровоток.

9. *Резорбтивные сосуды* — лимфатический отдел системы кровообращения, в котором главная функция лимфатических капилляров состоит в резорбции из тканей белков и жидкости, а лимфатических сосудов — в транспортировке резорбированного материала обратно в кровь.

**Общая характеристика движения крови по сосудам.** Отличительной особенностью характеристики сердечно-сосудистой системы на современном этапе является требование выражать все составляющие ее параметры количественно. Накопившийся к настоящему времени, массив геометрических (табл.7.1) и гидродинамических

(табл.7.2) характеристик системы кровообращения позволяет сопоставлять их или моделировать отдельные параметры, что способствует пониманию функционального назначения каждого элемента, отдела или системы в целом.

**Таблица 7.1**
Геометрические характеристики сосудистого русла

| Сосуд | Диаметр, см | Общее число в организме | Длина, см |
|---|---|---|---|
| Аорта | 1.6-3.2 | 1 | 80 |
| Большие артерии | 0.6-0.1 | $10^3$ | 40 -20 |
| Малые артерии, артериолы | 0.1-0.02 | $10^8$ | 5-0.2 |
| Капилляры | 0.0005-0.001 | $10^9$ | 0.1 |
| Венулы, малые вены | 0.02-0.2 | $10^9$ | 0.2-1.0 |
| Большие вены | 0.5-1.0 | $10^3$ | 10 -30 |
| Полые вены | 2.0 | 2 | 50 |

**Таблица 7.2**
Гидродинамические характеристики сосудистого русла

| Сосуд | Давление, мм рт.ст. | Объем, $см^3$ | Скорость кровотока, $см.с^{-1}$ | Сопротивление, $дин.с.см^{-5}$ |
|---|---|---|---|---|
| Аорта | 100 -120 | 30 | 50 | 64 |
| Магистральные артерии | 100 -120 | 60 | 13 | $3.9.10^3$ |
| Ветвящиеся артерии | 80 -90 | 50 | 8 | $1.6.10^5$ |
| Терминальные артерии | 80 -90 | 25 | 6 | $1.2.10^5$ |
| Артериолы | 40 -60 | 25 | 0.3 | $2.10^{10}$ |
| Капилляры | 15 -25 | 60 | 0.07 | $3.9.10^{11}$ |
| Венулы | 12 -18 | 110 | 0.07 | $4.10^9$ |
| Терминальные вены | 10 -12 | 130 | 1.3 | $3.2.10^3$ |
| Ветвящиеся вены | 5 - 8 | 270 | 1.5 | $0.5.10^4$ |
| Венозные коллекторы | 3 - 5 | 220 | 3.6 | 250 |
| Полые вены | 1 - 3 | 100 | 33 | 26 |

Аорта представляет собой трубку диаметром 1.6–3.2 см с площадью поперечного сечения 2.0–3.5 $см^2$, постепенно разветвляющуюся на $10^9$ капилляров, площадь поперечного сечения каждого из которых равна $5.10^{-7}$ $см^2$.

Считается, что радиус *усредненного капилляра* может составлять 3 мкм, длина — около 750 мкм, хотя диапазон реальных значений довольно велик. Отсюда следует, что площадь поверхности стенки каждого усредненного капилляра равна 15000 $мкм^2$, а площадь поперечного сечения — 30 $мкм^2$. Поскольку получено довольно много данных о том, что обмен происходит и в посткапиллярных венулах,

можно допускать, что общая обменная поверхность мельчайшего сосуда большого круга составляет 25000 мкм². Общее число функционирующих капилляров у человека массой 70 кг должно быть порядка 40000 млн., тогда общая обменная площадь поверхности капилляров должна составлять около 1000 м².

Средний объемный ток крови через общее сечение капиллярного ложа такой же, как через аорту. Учитывая величину сердечного выброса в покое и среднюю скорость кровотока в капилляре (табл.7.2), подсчитано, что площадь поперечного сечения капиллярного ложа должна в 700 раз превышать площадь поперечного сечения аорты. В покое функционирует только 25–35% капилляров и общая площадь обменной поверхности капилляров составляет 250–350 м².

Как давление, так и скорость кровотока в системе кровообращения, уменьшаются к периферии (табл.7.2), а кровеносные сосуды становятся все более мелкими и многочисленными. В капиллярах скорость кровотока замедляется наиболее существенно, что благоприятствует отдаче кровью веществ тканям. Низкому уровню давления и более медленной по сравнению с артериальным руслом скорости кровотока в венах соответствует малая толщина их стенок.

Сопоставление величин давления, кровотока и сопротивления сосудов в различных отделах сосудистого русла (табл.7.2) свидетельствует о том, что внутрисосудистое давление от аорты до полых вен резко снижается, а объем крови в венозном русле, наоборот, возрастает. Следовательно, артериальное русло характеризуется высоким давлением и сравнительно небольшим объемом крови, а венозное — большим объемом крови и низким давлением.

Считается, что в венозном русле содержится 75–80% крови, в артериальном — 15–17% и в капиллярах — около 5% (в диапазоне 3–10%).

Исходя из этого, в функциональной схеме сердечно-сосудистой системы (рис.7.1) выделены 3 области: высокого давления, транскапиллярного обмена и большого объема. Необходимость такого деления состоит в том, что начиная с открытия У.Гарвеем циркуляции крови в организме и по настоящее время, во всех учебниках физиологии, атласах и специальных руководствах приводится анатомическая схема кровотока в сердечно-сосудистой системе. При этом в схеме, разделенной поровну на артериальную и венозную части, стрелками указываются пути выхода крови из сердца, ее кругооборот в большом и малом круге кровообращения и возврат в предсердия. На концах этой схемы обычно отмечается в виде разветвлений существование капиллярной сети в органах и тканях.

На рис.7.1 отмечено, что артериальная часть сердечно-сосудистой системы (светлая штриховка) содержит всего 15–20% общего объема крови и характеризуется *высоким* (относительно остальных отделов системы) *давлением*.

В центр схемы вынесена область *транскапиллярного обмена*, т.е. капиллярных (обменных) сосудов, для обеспечения оптимальной функции которых и служит, в основном, сердечно-сосудистая сис-

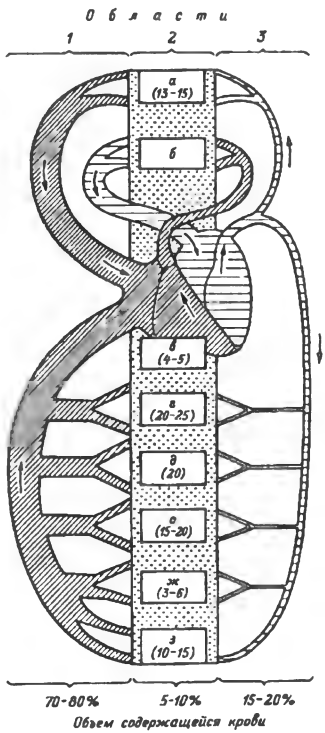



**Рис.7.1.** Сердечно-сосудистая система (функциональная схема).
Области: 1 — большого объема (венозная); 2 — транс-капиллярного обмена (капилляры); 3 — высокого давления (артериальная);
а — головной мозг; б — легкие; в — миокард; г — желудочно-кишечный тракт и печень;
д — почки; е — скелетные мышцы; ж — кожа; з — кости, костный мозг, жировая и соединительная ткани.
Цифры в скобках — величина кровотока в покое (в % к минутному объему), цифры внизу рисунка — содержание крови (в % к общему объему).

тема. При этом в виде точек обозначено большое число капилляров в организме и огромная площадь их возможной поверхности, хотя цифры внизу указывают на сравнительно небольшой объем содержащейся в них крови в условиях покоя.

Как видно из представленной на рис.7.1 функциональной схемы, наибольшее количество крови содержится в области большого объема, которая обозначена темной штриховкой. Эта область содержит в 3-4 раза больше крови, чем область высокого давления, в связи с чем и площадь, обозначенная на схеме темной штриховкой, больше площади светлой штриховки. К области "большого объема" следует относить все русло венозных сосудов.

При функциональном единстве, согласованности и взаимообусловленности подразделов сердечно-сосудистой системы и характеризующих их параметров выделяют три уровня осуществляемых ею процессов:

а) *системная гемодинамика* — обеспечивающая процессы циркуляции крови (кругооборота) в системе;

б) *органное кровообращение* — кровоснабжение органов и тканей в зависимости от их функциональной потребности;

в) *микрогемодинамика* (микроциркуляция) — обеспечение транскапиллярного обмена, т.е. нутритивной (питательной) функции сосудов.

## 7.1. Системная гемодинамика

Основными параметрами, характеризующими системную гемодинамику, являются: системное артериальное давление, общее периферическое сопротивление сосудов, сердечный выброс, работа сердца, венозный возврат крови к сердцу, центральное венозное давление, объем циркулирующей крови.

**Системное артериальное давление.** Внутрисосудистое давление крови является одним из основных параметров, по которому судят о функционировании сердечно-сосудистой системы. Артериальное давление есть интегральная величина, составляющими и определяющими которую являются объемная скорость кровотока (Q) и сопротивление (R) сосудов. Поэтому *системное артериальное давление* (САД) является результирующей величиной сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС):

$$САД = СВ \cdot ОПСС$$

Равным образом давление в крупных ветвях аорты (собственно артериальное) определяется как

$$АД = Q \cdot R$$

Применительно к артериальному давлению различают систолическое, диастолическое, среднее и пульсовое давления. *Систолическое* — определяется в период систолы левого желудочка сердца, *диастолическое* — в период его диастолы, разница между величиной систолического и диастолического давлений характеризует *пульсовое давление*, а в упрощенном варианте среднее арифметическое между ними — *среднее* давление (рис.7.2).

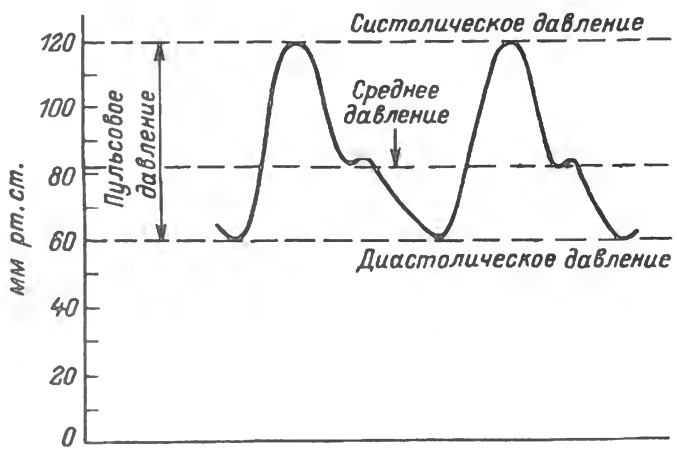



**Рис.7.2.** Систолическое, диастолическое, среднее и пульсовое давления в сосудах.

Величина внутрисосудистого давления при прочих равных условиях определяется расстоянием точки измерения от сердца. Различают, поэтому, ***аортальное давление***, ***артериальное давление***, ***артериолярное***, ***капиллярное***, ***венозное*** (в мелких и крупных венах) и ***центральное венозное*** (в правом предсердии) давление.

В биологических и медицинских исследованиях общепринятым является измерение артериального давления в миллиметрах ртутного столба (мм рт.ст.), а венозного — в миллиметрах водного столба (мм вод.ст.).

Измерение давления в артериях производится с помощью прямых (кровавых) или косвенных (бескровных) методов. В первом случае, катетер или игла вводятся непосредственно в просвет сосуда, а регистрирующие установки могут быть различные (от ртутного манометра до совершенных электроманометров, отличающихся большой точностью измерения и разверсткой пульсовой кривой). Во втором случае, используются манжеточные способы сдавливания сосуда конечности (звуковой метод Короткова, пальпаторный — Рива-Роччи, осциллографический и др.).

У человека в покое наиболее усредненным из всех средних величин считается систолическое давление — 120–125 мм рт.ст., диастолическое — 70–75 мм рт.ст. Эти величины зависят от пола, возраста, конституции человека, условий его работы, географического пояса проживания и т.д.

Являясь одним из важных интегральных показателей состояния системы кровообращения, уровень АД, однако, не позволяет судить о состоянии кровоснабжения органов и тканей или объемной скорости кровотока в сосудах. Выраженные перераспределительные сдвиги в системе кровообращения могут происходить при неизменном уровне АД благодаря тому, что изменения ОПСС могут компенсироваться противоположными сдвигами СВ, а сужение сосудов в одних регионах сопровождается их расширением в других. При этом одним из важнейших факторов, определяющих интенсивность кровоснабжения тканей, является величина просвета сосудов, количественно определяемая через их сопротивление кровотоку

**Общее периферическое сопротивление сосудов.** Под этим термином понимают общее сопротивление всей сосудистой системы выбрасываемому сердцем потоку крови. Это соотношение описывается уравнением:

$$ОПСС = \frac{САД}{СВ},$$

которое используется в физиологической и клинической практике для расчета величины этого параметра или его изменений. Как следует из этого уравнения, для расчета ОПСС необходимо определить величину системного артериального давления и сердечного выброса.

Прямых бескровных методов измерения общего периферического сопротивления пока не разработано, и его величина определяется из уравнения Пуазейля для гидродинамики:

$$R = \frac{8l\eta}{\pi r^4}$$

где $R$ — гидравлическое сопротивление, $l$ — длина сосуда, $\eta$ — вязкость крови, $r$ — радиус сосудов.

Поскольку при исследовании сосудистой системы животного или человека радиус сосудов, их длина и вязкость крови остаются обычно неизвестными, Франк, используя формальную аналогию между гидравлической и электрической цепями, привел уравнение Пуазейля к следующему виду:

$$R = \frac{P_1 - P_2}{Q} \cdot 1332,$$

где $P_1 - P_2$ — разность давлений в начале и в конце участка сосудистой системы, $Q$ — величина кровотока через этот участок, *1332* — коэффициент перевода единиц сопротивления в систему *CGS*.

Уравнение Франка широко используется на практике для определения сопротивления сосудов, хотя оно во многих случаях не отражает истинных физиологических взаимоотношений между объемным кровотоком, АД и сопротивлением сосудов кровотоку у теплокровных. Другими словами, эти три параметра системы действительно связаны приведенным соотношением, но у разных объектов, в разных гемодинамических ситуациях и в разное время изменения этих параметров могут быть в разной мере взаимозависимыми. Так, в определенных условиях уровень САД может определяться преимущественно величиной ОПСС или СВ.

В обычных физиологических условиях ОПСС может составлять от 1200 до 1600 дин.с.см$^{-5}$; при гипертонической болезни эта величина может возрастать в два раза против нормы и составлять от 2200 до 3000 дин.с.см$^{-5}$

Величина ОПСС состоит из сумм (не арифметических) сопротивлений регионарных отделов. При этом в зависимости от большей или меньшей выраженности изменений регионарного сопротивления сосудов в них будет поступать меньший или больший объем крови, выбрасываемый сердцем. На рис.7.3 показана более выраженная степень повышения сопротивления сосудов бассейна нисходящей грудной аорты по сравнению с его изменениями в плече-головной артерии при прессорном рефлексе. В соответствии со степенью повышения сопротивления сосудов этих бассейнов прирост кровотока (по отношению к его исходной величине) в плече-головной артерии будет относительно больше, чем в грудной аорте. На этом механизме построен так называемый *эффект "централизации" кровообращения*, обеспечивающий в тяжелых или угрожающих организму условиях (шок, кровопотеря и др.) направление крови, прежде всего, к головному мозгу и миокарду.

В практической медицине нередко делаются попытки отождествлять уровень артериального давления (или его изменения) с вели-

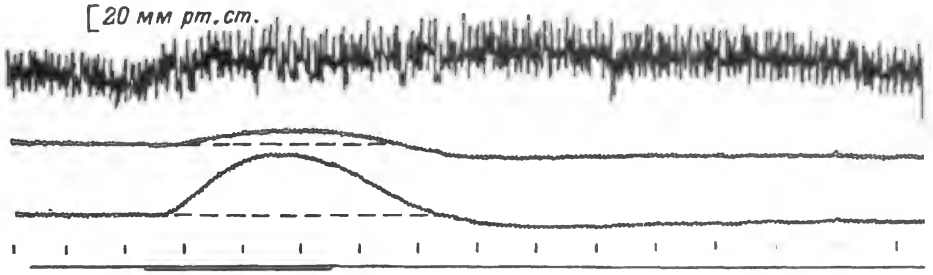



**Рис.7.3.** Более выраженная величина повышения сопротивления сосудов бассейна грудной аорты по сравнению с его изменениями в бассейне плече-головной артерии при прессорном рефлексе.
Сверху вниз: аортальное давление, перфузионное давление в плече-головной артерии, перфузионное давление в грудной аорте, отметка времени (20 с), отметка стимуляции.

деленным термином "тонус" сосудов). Во-первых, это не следует из уравнения Франка, где показана роль в поддержании и изменении артериального давления и сердечного выброса (Q). Во-вторых, специальные исследования показали, что между изменениями АД и ОПСС не всегда имеет место прямая зависимость. Так, нарастание величин этих параметров при нейрогенных влияниях может идти параллельно, но затем ОПСС возвращается к исходному уровню, а артериальное давление оказывается еще повышенным (рис.7.4), что указывает на роль в его поддержании и сердечного выброса

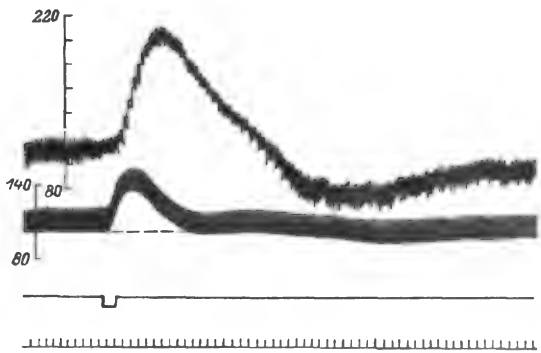



**Рис.7.4.** Повышение суммарного сопротивления сосудов большого круга кровообращения и аортального давления при прессорном рефлексе.
Сверху вниз: аортальное давление, перфузионное давление в сосудах большого круга (мм рт.ст.), отметка нанесения раздражения, отметка времени (5 с).

**Сердечный выброс.** Под *сердечным выбросом* понимают количество крови, выбрасываемой сердцем в сосуды в единицу времени. В клинической литературе используют понятия — минутный объем кровообращения (МОК) и систолический, или ударный, объем крови.

**Минутный объем кровообращения** характеризует общее количество крови, перекачиваемое правым или левым отделом сердца в течение одной минуты в сердечно-сосудистой системе. Размерность минутного объема кровообращения — л/мин или мл/мин. С тем, чтобы нивелировать влияние индивидуальных антропометрических различий на величину МОК, его выражают в виде *сердечного индекса*. Сердечный индекс — это величина минутного объема кровообращения, деленная на площадь поверхности тела в м². Размерность сердечного индекса — л/(мин · м²).

В системе транспорта кислорода аппарат кровообращения является лимитирующим звеном, поэтому соотношение максимальной величины МОК, проявляющейся при максимально напряженной мышечной работе, с его значением в условиях основного обмена дает представление о функциональном резерве всей сердечно-сосудистой системы. Это же соотношение отражает и функциональный резерв самого сердца по его гемодинамической функции. Гемодинамический функциональный резерв сердца у здоровых людей составляет 300–400%. Это означает, что МОК покоя может быть увеличен в 3–4 раза. У физически тренированных лиц функциональный резерв выше — он достигает 500–700%.

Для условий физического покоя и горизонтального положения тела испытуемого нормальные величины МОК соответствуют диапазону 4–6 л/мин (чаще приводятся величины 5–5.5 л/мин). Средние величины сердечного индекса колеблются от 2 до 4 л/(мин.м²) — чаще приводятся величины порядка 3–3.5 л/(мин · м²).

Поскольку объем крови у человека составляет только 5–6 л, полный кругооборот всего объема крови происходит примерно за 1 мин. В период тяжелой работы МОК у здорового человека может увеличиться до 25–30 л/мин, а у спортсменов — до 35–40 л/мин.

Для крупных животных установлено наличие линейной связи между величиной МОК и весом тела, в то время как связь с площадью поверхности тела имеет нелинейный вид. В связи с этим, при исследованиях у животных расчет МОК ведется в мл на 1 кг веса.

Факторами, определяющими величину МОК, наряду с упоминавшимся выше ОПСС, являются систолический объем крови, частота сердечных сокращений и венозный возврат крови к сердцу.

**Систолический объем крови.** Объем крови, нагнетаемый каждым желудочком в магистральный сосуд (аорту или легочную артерию) при одном сокращении сердца, обозначают как систолический, или ударный, объем крови.

В покое объем крови, выбрасываемый из желудочка, составляет в норме от трети до половины общего количества крови, содержащейся в этой камере сердца к концу диастолы. Оставшийся в серд-

це после систолы резервный объем крови является своеобразным депо, обеспечивающим увеличение сердечного выброса при ситуациях, в которых требуется быстрая интенсификация гемодинамики (например, при физической нагрузке, эмоциональном стрессе и др.).

Величина *резервного объема* крови является одним из главных детерминантов функционального резерва сердца по его специфической функции — перемещению крови в системе. При увеличении резервного объема, соответственно, увеличивается максимальный систолический обьем, который может быть выброшен из сердца в условиях его интенсивной деятельности.

При *адаптационных реакциях* аппарата кровообращения изменения систолического объема достигаются с помощью механизмов саморегуляции под влиянием экстракардиальных нервных механизмов. Регуляторные влияния реализуются в изменения систолического объема путем воздействия на сократительную силу миокарда. При уменьшении мощности сердечного сокращения систолический объем падает.

У человека при горизонтальном положении тела в условиях покоя систолический объем составляет от 70 до 100 мл.

**Частота сердечных сокращений** (пульса) в покое составляет от 60 до 80 ударов в минуту. Влияния, вызывающие изменения частоты сердечных сокращений, называются **хронотропными**, вызывающие изменения силы сокращений сердца — **инотропными**.

Повышение частоты сердечных сокращений является важным адаптационным механизмом увеличения МОК, осуществляющим быстрое приспособление его величины к требованиям организма. При некоторых экстремальных воздействиях на организм сердечный ритм может повышаться в 3–3.5 раза по отношению к исходному. Изменения сердечного ритма осуществляются, главным образом, благодаря хронотропному влиянию на синоатриальный узел сердца симпатических и блуждающих нервов, причем, в естественных условиях хронотропные изменения деятельности сердца обычно сопровождаются инотропными влияниями на миокард.

Важным показателем системной гемодинамики является **работа сердца**, которая вычисляется как произведение массы крови, выброшенной в аорту за единицу времени, на среднее артериальное давление за этот же промежуток. Рассчитанная, таким образом, работа характеризует деятельность левого желудочка. Считается, что работа правого желудочка составляет 25% от этой величины.

**Сократимость**, характерная для всех разновидностей мышечной ткани, реализуется в миокарде благодаря трем специфическим свойствам, которые обеспечиваются различными клеточными элементами сердечной мышцы. Этими свойствами являются: *автоматизм* — способность клеток водителей ритма генерировать импульсы без каких–либо внешних воздействий; *проводимость* — способность элементов проводящей системы к электротонической передаче возбуждения; *возбудимость* — способность кардиомиоцитов возбуждаться в естественных условиях под влиянием импульсов, передаваемых по волокнам Пуркине. Важной особенностью возбудимости сердечной

мышцы является также длительный рефрактерный период, гарантирующий ритмический характер сокращений.

**Автоматизм и проводимость миокарда.** Способность сердца сокращаться в течение всей жизни, не обнаруживая признаков утомления, т.е. автоматизм сердца, связывали вначале с влияниями нервной системы. Однако, постепенно накапливались факты в пользу того, что нейрогенная гипотеза автоматизма сердца, справедливая в отношении многих беспозвоночных животных, не объясняет свойств миокарда у позвоночных. Особенности сокращения сердечной мышцы у последних связывали с функциями атипической ткани миокарда. В 50-х годах XIX века в опытах Станниуса было показано, что перевязка сердца лягушки на границе между венозным синусом и предсердиями приводит к временной остановке сокращений остальных отделов сердца. Через 30–40 минут сокращения восстанавливаются, однако ритм сокращений области венозного синуса и остальных отделов сердца становится рассогласованным. После наложения второй лигатуры по атриовентикулярной линии прекращается сокращение желудочков с последующим его восстановлением в ритме, не совпадающим, однако, с ритмом сокращений предсердий. Наложение третьей лигатуры в области нижней трети сердца приводит к необратимой остановке сокращений сердца. В дальнейшем было показано, что охлаждение сравнительно небольшого участка в области устья полых вен приводит к остановке сердца. Результаты этих опытов указывали на то, что в области правого предсердия, а также на границе предсердий и желудочков располагаются участки, ответственные за возбуждение сердечной мышцы. Удалось показать, что сердце человека, извлеченное из трупа и помещенное в теплый физиологический раствор, в результате массажа восстанавливает сократительную активность. Доказано, что автоматизм сердца имеет миогенную природу и обусловлен спонтанной активностью части клеток его атипической ткани. Указанные клетки образуют скопления в определенных участках миокарда. Наиболее важным в функциональном отношении из них является синусный или синоатриальный узел, расположенный между местом впадения верхней полой вены и ушком правого предсердия.

В нижней части межпредсердной перегородки, непосредственно над местом прикрепления септальной створки трехстворчатого клапана, располагается атриовентрикулярный узел. От него отходит пучок атипических мышечных волокон, который пронизывает фиброзную перегородку между предсердиями и переходит в узкий длинный мышечный тяж, заключенный в межжелудочковую перегородку. Он называется *атриовентрикулярным пучком* или *пучком Гиса*. Пучок Гиса разветвляется, образуя две ножки, от которых приблизительно на уровне середины перегородки отходят волокна Пуркине, также образованные атипической тканью и формирующие субэндокардиальную сеть в стенках обоих желудочков (рис.7.5).

Функция проводимости в сердце имеет электротоническую природу. Она обеспечивается низким электрическим сопротивлением щелевидных контактов (нексусов) между элементами атипического и

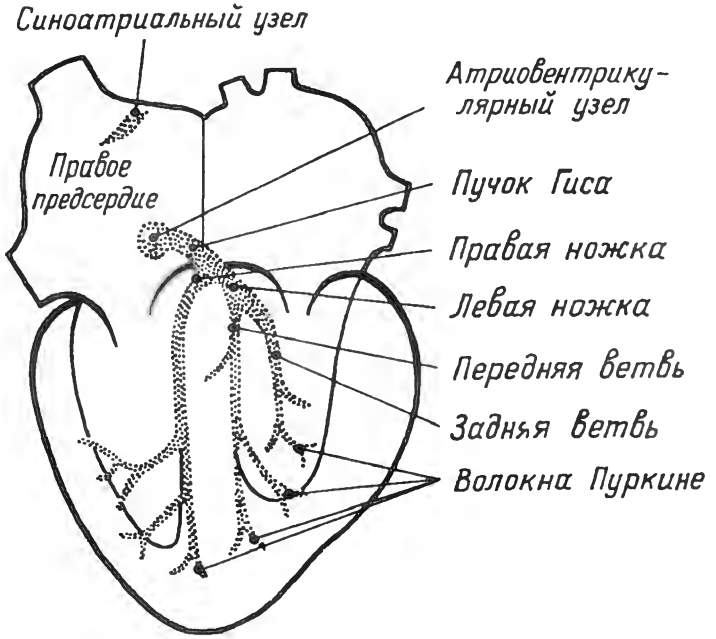



**Рис.7.5.** Проводящая система сердца.

рабочего миокарда, а также в области вставочных пластинок, разделяющих кардиомиоциты. В результате, сверхпороговое раздражение любого участка вызывает генерализованное возбуждение всего миокарда. Это позволяет считать ткань сердечной мышцы, морфологически разделенную на отдельные клетки, *функциональным синцитием.*

Возбуждение миокарда зарождается в синоатриальном узле, который называют ***водителем ритма***, или пейсмекером первого порядка, и далее распространяется на мускулатуру предсердий с последующим возбуждением атриовентрикулярного узла, который является водителем ритма второго порядка. Скорость распространения возбуждения в предсердиях составляет в среднем 1 м/с. При переходе возбуждения на атриовентрикулярный узел имеет место так называемая атриовентрикулярная задержка, составляющая 0.04–0.06 с. Природа атриовентрикулярной задержки состоит в том, что проводящие ткани синоатриального и атриовентрикулярного узлов контактируют не непосредственно, а через волокна рабочего миокарда, для которых характерна более низкая скорость проведения возбуждения. Последнее распространяется далее по ножкам пучка Гиса и волокнам Пуркине, передаваясь на мускулатуру желудочков, которую оно охватывает со скоростью 0.75–4.0 м/с. В силу особенностей расположения волокон Пуркине, возбуждение сосочковых мышц происходит несколько раньше, чем оно охватывает стенки желудочков. Благодаря этому, нити, удерживающие трехстворчатый и митральный клапаны, оказываются натянутыми раньше, чем на них начинает дей-

ствовать сила сокращения желудочков. По той же причине наружная часть стенки желудочков у верхушки сердца возбуждается несколько раньше участков стенки, прилежащих к ее основанию. Указанные сдвиги во времени крайне невелики и обычно принимается, что весь миокард желудочков охватывается возбуждением одновременно. Таким образом, волна возбуждения последовательно охватывает различные отделы сердца в направлении от правого предсердия к верхушке. Данное направление отражает градиент автоматии сердца.

**Мембранная природа автоматии сердца.** Возбудимость клеток проводящей системы и рабочего миокарда имеет ту же биоэлектрическую природу, что и в поперечнополосатых мышцах. Наличие заряда на мембране здесь также обеспечивается разностью концентраций ионов калия и натрия возле ее внешней и внутренней поверхности и избирательной проницаемостью мембраны для этих ионов. В покое мембрана кардиомиоцитов проницаема для ионов калия и почти непроницаема для натрия. В результате диффузии ионы калия выходят из клетки и создают положительный заряд на ее поверхности. Внутренняя сторона мембраны становится электроотрицательной по отношению к наружной.

В клетках атипического миокарда, обладающих автоматией, мембранный потенциал способен спонтанно уменьшаться до критического уровня, что приводит к генерации потенциала действия. В норме ритм сердечных сокращений задается всего несколькими наиболее возбудимыми клетками синоатриального узла, которые называются истинными водителями ритма или пейсмекерными клетками. В этих клетках во время диастолы мембранный потенциал, достигнув максимального значения, соответствующего величине потенциала покоя (60–70 мВ), начинает постепенно снижаться. Этот процесс называется *медленной спонтанной диастолической деполяризацией*. Она продолжается до того момента, когда мембранный потенциал достигает критического уровня (40–50 мВ), после чего возникает потенциал действия.

Для потенциала действия пейсмекерных клеток синоатриального узла характерны малая крутизна подъема, отсутствие фазы ранней быстрой реполяризации, а также слабая выраженность "овершута" и фазы "плато". Медленная реполяризация плавно сменяется быстрой. Во время этой фазы мембранный потенциал достигает максимальной величины, после чего вновь возникает фаза медленной спонтанной деполяризации (рис.7.6).

Частота возбуждения пейсмекерных клеток у человека составляет в покое 70–80 в минуту при амплитуде потенциала действия 70–80 мВ. Во всех остальных клетках проводящей системы потенциал действия в норме возникает под влиянием возбуждения, приходящего из синоатриального узла. Такие клетки называют *латентными водителями ритма*. Потенциал действия в них возникает раньше, чем их собственная медленная спонтанная диастолическая деполяризация достигает критического уровня. Латентные водители ритма принимают на себя ведущую функцию только при условии разобщения с синоатриальным узлом. Именно этот эффект наблюдается в упоминавшихся выше

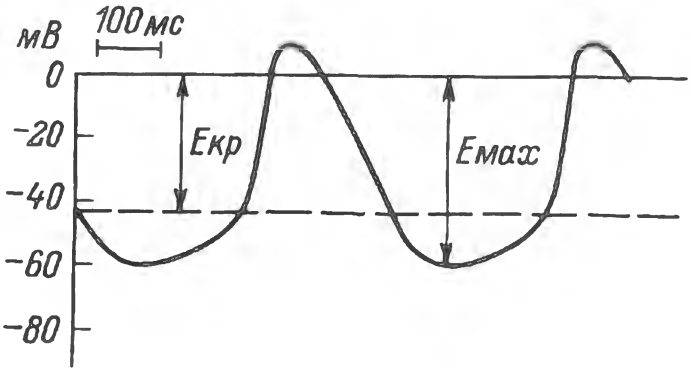



**Рис.7.6.** Развитие потенциала действия истинного водителя ритма автоматии.
Во время диастолы спонтанная деполяризация уменьшает мембранный потенциал (Е мах) до критического уровня (Е кр) и вызывает потенциал действия.

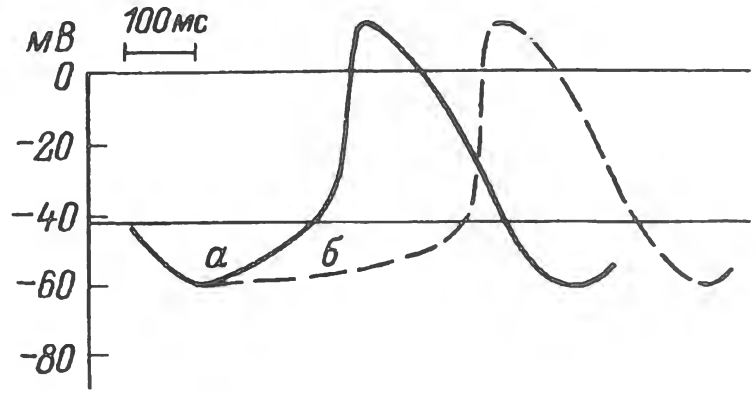



**Рис.7.7.** Развитие потенциала действия истинного (а) и латентного (б) водителей ритма автоматии.
Скорость медленной диастолической деполяризации истинного водителя ритма (а) больше, чем у латентного (б).

опытах Станниуса. Частота спонтанной деполяризации таких клеток у человека составляет 30–40 в минуту (рис.7.7).

Спонтанная медленная диастолическая деполяризация обусловлена совокупностью ионных процессов, связанных с функциями плазматических мембран. Среди них ведущую роль играют медленное уменьшение калиевой и повышение натриевой и кальциевой проводимости мембраны во время диастолы, параллельно чему происходит

падение активности электрогенного натриевого насоса. К началу диастолы проницаемость мембраны для калия на короткое время повышается, и мембранный потенциал покоя приближается к равновесному калиевому потенциалу, достигая максимального диастолического значения. Затем, проницаемость мембраны для калия уменьшается, что и приводит к медленному снижению мембранного потенциала до критического уровня. Одновременное увеличение проницаемости мембраны для натрия и кальция приводит к поступлению этих ионов в клетку, что также способствует возникновению потенциала действия. Снижение активности электрогенного насоса дополнительно уменьшает выход натрия из клетки и, тем самым, облегчает деполяризацию мембраны и возникновение возбуждения.

**Возбудимость сердечной мышцы.** Клетки миокарда обладают возбудимостью, но им не присуща автоматия. В период диастолы мембранный потенциал покоя этих клеток стабилен, и его величина выше, чем в клетках водителей ритма (80–90 мВ). Потенциал действия в этих клетках возникает под влиянием возбуждения клеток водителей ритма, которое достигает кардиомиоцитов, вызывая деполяризацию их мембран.

Потенциал действия клеток рабочего миокарда состоит из фазы быстрой деполяризации, начальной быстрой реполяризации, переходящей в фазу медленной реполяризации (фаза плато) и фазы быстрой конечной реполяризации (рис.7.8). Фаза быстрой деполяриза-

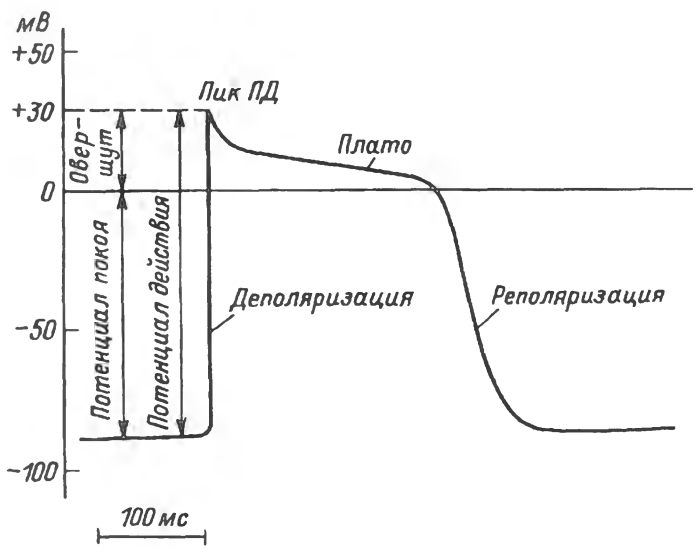



**Рис.7.8.** Потенциал действия клетки рабочего миокарда.
Быстрое развитие деполяризации и продолжительная реполяризация. Замедленная реполяризация (плато) переходит в быструю реполяризацию.

ции создается резким повышением проницаемости мембраны для ионов натрия, что приводит к возникновению быстрого входящего натриевого тока. Последний, однако, при достижении мембранного потенциала 30–40 мВ, инактивируется и в последующем, вплоть до инверсии потенциала (около +30 мВ) и в фазу "плато", ведущее значение имеют кальциевые ионные токи. Деполяризация мембраны вызывает активацию кальциевых каналов, в результате чего возникает дополнительный деполяризующий входящий кальциевый ток.

Конечная реполяризация в клетках миокарда обусловлена постепенным уменьшением проницаемости мембраны для кальция и повышением проницаемости для калия. В результате входящий ток кальция уменьшается, а выходящий ток калия возрастает, что обеспечивает быстрое восстановление мембранного потенциала покоя. Длительность потенциала действия кардиомиоцитов составляет 300–400 мс, что соответствует длительности сокращения миокарда (рис.7.9).

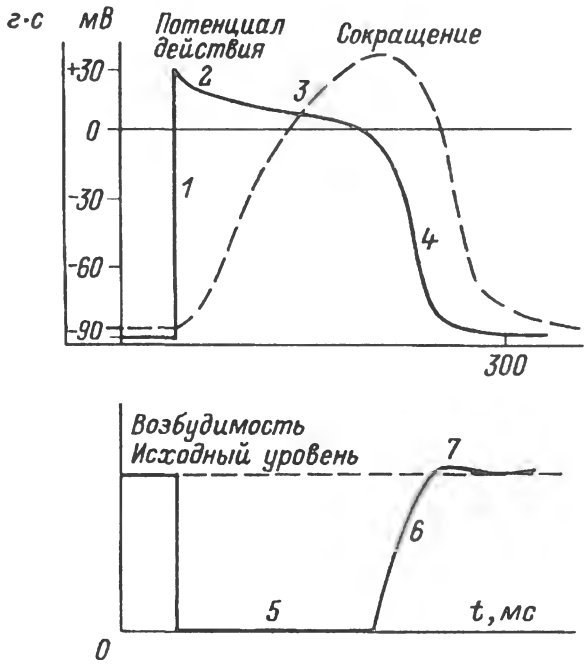



**Рис.7.9.** Сопоставление потенциала действия и сокращение миокарда с фазами изменения возбудимости при возбуждении.

1 — фаза деполяризации; 2 — фаза начальной быстрой реполяризации; 3 — фаза медленной реполяризации (фаза плато); 4 — фаха конечной быстрой реполяризации; 5 — фаза абсолютной рефрактерности; 6 — фаза относительной рефрактерности; 7 — фаза супернормальной возбудимости. Рефрактерность миокарда практически совпадает не только с возбуждением, но и с периодом сокращения.

**Сопряжение возбуждения и сокращения миокарда.** Инициатором сокращения миокарда, как и в скелетной мышце, является потенциал действия, распространяющийся вдоль поверхностной мембраны кардиомиоцита. Поверхностная мембрана волокон миокарда образует впячивания, так называемые *поперечные трубочки* (Т–система), к которым примыкают *продольные трубочки* (цистерны) саркоплазматического ретикулюма, являющиеся внутриклеточным резервуаром кальция (рис.7.10). Саркоплазматический ретикулюм в миокарде выражен в меньшей степени, чем в скелетной мышце. Нередко к поперечной Т–трубочке примыкают не две продольные трубочки, а одна (система диад, а не триад, как в скелетной мышце). Считается, что потенциал действия распространяется с поверхностной мембраны кардиомиоцита вдоль Т–трубочки в глубь волокна и вызывает деполяризацию цистерны саркоплазматического ретикулюма, что приводит к освобождению из цистерны ионов кальция.

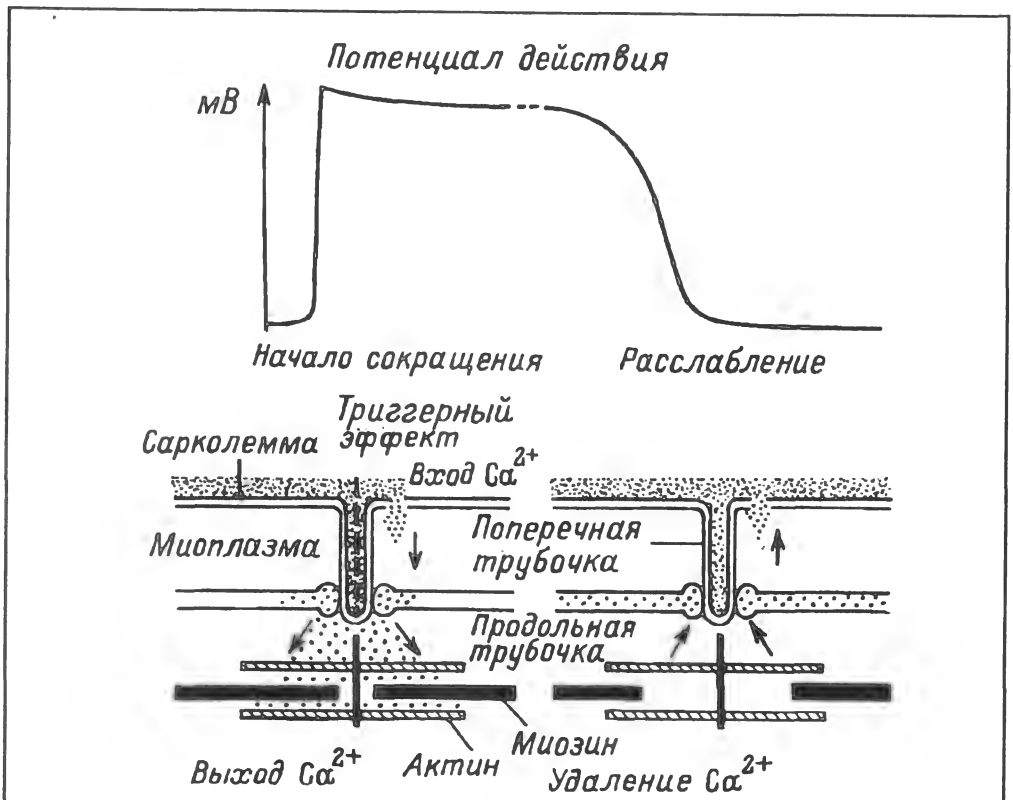



**Рис.7.10.** Схема соотношений между возбуждением, током $Ca^{2+}$ и активацией сократительного аппарата. Начало сокращения связано с выходом $Ca^{2+}$ из продольных трубочек при деполяризации мембраны. $Ca^{2+}$, входящий через мембраны кардиомиоцита в фазу плато потенциала действия, пополняет запасы $Ca^{2+}$ в продольных трубочках.

Следующим этапом электромеханического сопряжения является перемещение ионов кальция к сократительным протофибриллам. Сократительная система сердца представлена сократительными белками — актином и миозином, и модуляторными белками — тропомиозином и тропонином. Молекулы миозина формируют толстые нити саркомера, молекулы актина — тонкие нити. В состоянии диастолы тонкие актиновые нити входят своими концами в промежутки между толстыми и более короткими миозиновыми нитями. На толстых нитях миозина располагаются поперечные мостики, содержащие АТФ, а на нитях актина — модуляторные белки — тропомиозин и тропонин. Эти белки образуют единый комплекс, блокирующий активные центры актина, предназначенные для связывания миозина и стимуляции его АТФазной активности. Сокращение волокон миокарда начинается с того момента, когда тропонин связывает вышедший из саркоплазматического ретикулюма в межфибриллярное пространство кальций. Связывание кальция вызывает изменения конформации тропонин–тропомиозинового комплекса. В результате этого открываются активные центры и происходит взаимодействие актиновых и миозиновых нитей. При этом стимулируется АТФазная активность миозиновых мостиков, происходит распад АТФ и выделяющаяся энергия используется на скольжение нитей друг относительно друга, приводящее к сокращению миофибрилл. В отсутствие ионов кальция тропонин препятствует образованию актомиозинового комплекса и усилению АТФазной активности миозина. Морфологические и функциональные особенности миокарда свидетельствуют о тесной связи между внутриклеточным депо кальция и внеклеточной средой. Так как запасы кальция во внутриклеточных депо невелики, большое значение имеет вход кальция в клетку во время генерации потенциала действия (рис.7.10). Потенциал действия и сокращение миокарда совпадают во времени. Поступление кальция из наружной среды в клетку создает условия для регуляции силы сокращения миокарда. Большая часть входящего в клетку кальция, очевидно, пополняет его запасы в цистернах саркоплазматического ретикулюма, обеспечивая последующие сокращения.

Удаление кальция из межклеточного пространства приводит к разобщению процессов возбуждения и сокращения миокарда. Потенциалы действия при этом регистрируются почти в неизменном виде, но сокращения миокарда не происходит. Вещества, блокирующие вход кальция во время генерации потенциала действия, вызывают аналогичный эффект. Вещества, угнетающие кальциевый ток уменьшают длительность фазы плато и потенциала действия и понижают способность миокарда к сокращению. При повышении содержания кальция в межклеточной среде и при введении веществ, усиливающих вход этого иона в клетку, сила сердечных сокращений увеличивается. Таким образом, потенциал действия выполняет роль пускового механизма, вызывая освобождения кальция из цистерн саркоплазматического ретикулюма, регулирует сократимость миокарда, а также пополняет запасы кальция во внутриклеточных депо

**Сердечный цикл и его фазовая структура.** Работа сердца представляет собой непрерывное чередование периодов *сокращения* (систола) и *расслабления* (диастола). Сменяющие друг друга, систола и диастола составляют сердечный цикл. Поскольку в покое частота сокращений сердца составляет 60–80 циклов в минуту, то каждый из них продолжается около 0.8 с. При этом 0.1 с занимает систола предсердий, 0.3 с — систола желудочков, а остальное время — общая диастола сердца.

К началу систолы миокард расслаблен, а сердечные камеры заполнены кровью, поступающей из вен. Атриовентрикулярные клапаны в это время раскрыты и давление в предсердиях и желудочках практически одинаково. Генерация возбуждения в синоатриальном узле приводит к систоле предсердий, во время которой за счет разности давлений конечнодиастолический объем желудочков возрастает приблизительно на 15%. С окончанием систолы предсердий давление в них понижается.

Поскольку клапаны между магистральными венами и предсердиями отсутствуют, во время систолы предсердий происходит сокращение кольцевой мускулатуры, окружающей устья полых и легочных вен, что препятствует оттоку крови из предсердий обратно в вены. В то же время систола предсердий сопровождается некоторым повышением давления в полых венах. Важное значение в систоле предсердий имеет обеспечение турбулентного характера потока крови, поступающего в желудочки, что способствует захлопыванию атриовентрикулярных клапанов. Максимальное и среднее давление в левом предсердии во время систолы составляют соответственно 8–15 и 5–7 мм рт.ст., в правом предсердии — 3–8 и 2–4 мм рт.ст. (рис.7.11).

С переходом возбуждения на атриовентрикулярный узел и проводящую систему желудочков начинается систола последних. Ее начальный этап (период напряжения) продолжается 0.08 с и состоит из двух фаз. Фаза асинхронного сокращения (0.05 с) представляет собой процесс распространения возбуждения и сокращения по миокарду. Давление в желудочках при этом практически не меняется. В ходе дальнейшего сокращения, когда давление в желудочках возрастает до величины, достаточной для закрытия атриовентрикулярных клапанов, но недостаточной для открытия полулунных, наступает фаза изоволюмического или изометрического сокращения.

Дальнейшее повышение давления приводит к раскрытию полулунных клапанов и началу периода изгнания крови из сердца, общая длительность которого составляет 0.25 с. Этот период состоит из фазы быстрого изгнания (0.13 с), во время которой давление продолжает расти и достигает максимальных значений (200 мм рт.ст. в левом желудочке и 60 мм рт.ст. в правом), и фазы медленного изгнания (0.13 с), во время которой давление в желудочках начинает снижаться (соответственно до 130–140 и 20–30 мм рт.ст.), а после окончания сокращения оно резко падает. В магистральных артериях давление снижается значительно медленнее, что обеспечивает захлопывание полулунных клапанов и предотвращает обратный ток крови. Промежуток времени от начала расслабления желудочков

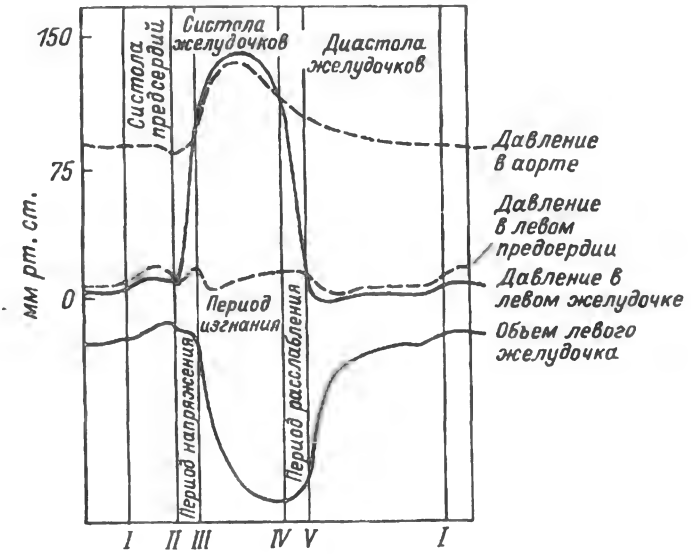



**Рис.7.11.** Изменения объема левого желудочка и колебания давления в левом предсердии, левом желудочке и аорте в течение сердечного цикла.

I — начало систолы предсердий; II — начало систолы желудочков и момент захлопывания атриовентрикулярных клапанов; III — момент раскрытия полулунных клапанов; IV — конец систолы желудочков и момент закрытия полулунных клапанов; V — раскрытие атриовентрикулярных клапанов. Опускание линии, показывающей объем желудочков, соответствует динамике их опорожнения.

до закрытия полулунных клапанов называется протодиастолическим периодом.

После окончания систолы желудочков возникает начальный этап диастолы — *фаза изоволюмического* (изометрического) расслабления, проявляющаяся при закрытых еще клапанах и продолжающаяся примерно 80 мс, т.е. до того момента, когда давление в предсердиях оказывается выше давления в желудочках (2–6 мм рт.ст.), что приводит к открытию атриовентрикулярных клапанов, вслед за которым кровь в течение 0.2–0.13 с переходит в желудочек. Этот период называется *фазой быстрого наполнения*. Перемещение крови в этот период обусловлено исключительно разностью давлений в предсердиях и желудочках, в то время как его абсолютная величина во всех сердечных камерах продолжает снижаться. Заканчивается диастола *фазой медленного наполнения* (диастазиса), который продолжается около 0.2 с. В течение этого времени происходит непрерывное поступление крови из магистральных вен как в предсердия, так и в желудочки.

Частота генерации возбуждения клетками проводящей системы и, соответственно, сокращений миокарда определяется длительностью

*рефрактерной фазы*, возникающей после каждой систолы. Как и в других возбудимых тканях, в миокарде рефрактерность обусловлена инактивацией натриевых ионных каналов, возникающей в результате деполяризации (рис.7.8). Для восстановления входящего натриевого тока необходим уровень реполяризации около — 40 мВ. До этого момента имеет место период *абсолютной рефрактерности*, который продолжается около 0.27 с. Далее следует период *относительной рефрактерности*, в течение которого возбудимость клетки постепенно восстанавливается, но остается еще сниженной (длительность 0.03 с). В этот период сердечная мышца может ответить дополнительным сокращением, если стимулировать ее очень сильным раздражителем. За периодом относительной рефрактерности следует короткий период *супернормальной возбудимости*. В этот период возбудимость миокарда высока и можно получить дополнительный ответ в виде сокращения мышцы, нанося на нее подпороговый раздражитель.

Длительный рефрактерный период имеет для сердца важное биологическое значение, т.к. он предохраняет миокард от быстрого или повторного возбуждения и сокращения. Этим исключается возможность тетанического сокращения миокарда и предотвращается возможность нарушения нагнетательной функции сердца.

Частота сердечных сокращений определяется длительностью потенциалов действия и рефрактерных фаз, а также скоростью распространения возбуждения по проводящей системе и временными характеристиками сократительного аппарата кардиомиоцитов. К тетаническому сокращению и утомлению, в физиологическом понимании этого термина, миокард не способен. При сокращении сердечная ткань ведет себя, как функциональный синцитий, и сила каждого сокращения определяется по закону "все или ничего", согласно которому при возбуждении, превышающем пороговую величину, сокращающиеся волокна миокарда развивают максимальную силу, не зависящую от величины надпорогового раздражителя.

**Механические, электрические и физические проявления деятельности сердца.** Запись сокращений сердца, выполненная каким-либо инструментальным способом, называется *кардиограммой*.

При сокращении сердце изменяет свое положение в грудной клетке. Оно несколько поворачивается вокруг своей оси слева направо, плотнее прижимаясь изнутри к грудной стенке. Запись сердечного толчка называется *механокардиограммой* (апекс-кардиограммой) и находит некоторое, хотя и весьма ограниченное, использование на практике.

Неизмеримо более широкое применение в клинике и, в меньшей степени, в научных исследованиях находят различные модификации *электрокардиографии*. Последняя представляет собой метод исследования сердца, основанный на регистрации и анализе электрических потенциалов, возникающих при деятельности сердца.

В норме возбуждение охватывает все отделы сердца последовательно и поэтому на его поверхности возникает разность потенциалов между возбужденными и еще не возбужденными участками, достигающая 100

мВ. Благодаря электропроводности тканей организма, эти процессы можно регистрировать и при размещении электродов на поверхности тела, где разность потенциалов составляет 1–3 мВ и образуется, благодаря асимметрии в расположении сердца.

Были предложены три так называемые двуполюсные отведения (I: правая рука — левая рука; II — правая рука — левая нога; III — левая рука — левая нога), которые под названием стандартных используются и в настоящее время. В дополнение к ним обычно регистрируют 6 грудных отведений, для чего один электрод размещают в определенных точках грудной клетки, а другой — на правой руке. Такие отведения, фиксирующие биоэлектрические процессы строго в точке наложения грудного электрода, называют *однополюсными* или *униполярными*.

При графической записи электрокардиограммы в любом отведении в каждом цикле отмечается совокупность характерных зубцов, которые принято обозначать буквами P, Q, R, S и T (рис.7.12). Эмпирически считается, что зубец P отражает процессы деполяризации в области предсердия, интервал P–Q характеризует процесс распространения возбуждения в предсердиях, комплекс зубцов QRS — процессы деполяризации в желудочках, а интервал ST и зубец T — процессы реполяризации в желудочках. Таким образом, комплекс зубцов QRST характеризует распространение электрических процессов в миокарде или электрическую систолу. Важное диагностическое значение имеют временные и амплитудные характеристики составляющих электрокардиограммы. Известно, что во втором стандартном отведении в норме амплитуда зубца R составляет 0.8–1.2 мВ, а амплитуда зубца Q не должна превышать 1/4 этой величины. Длительность интервала PQ в норме составляет 0.12–0.20 с, комплекса QRS — не более 0.08 с, а интервала ST — 0.36–0.44 с.

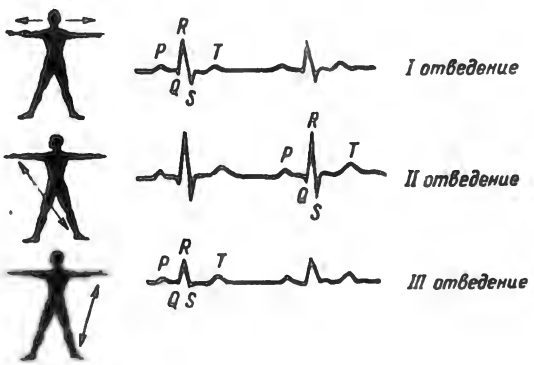



**Рис.7.12.** Двуполюсные (стандартные) отведения электрокардиограммы.
Концы стрелок соответствуют участкам тела, соединяемыми с кардиографом в первом (вверху), втором (посередине) и третьем (внизу) отведении. Справа приведено схематическое изображение электрокардиограммы в каждом из этих отведений.

Развитие клинической электрокардиографии пошло по линии сопоставления кривых различных отведений электрокардиограммы в норме с клиническими и патологоанатомическими иссследованиями. Были найдены сочетания признаков, позволяющие производить диагностику различных форм патологии (повреждения при инфаркте, блокаду проводящих путей, гипертрофию различных отделов) и определять локализацию этих изменений.

Несмотря на то, что электрокардиография в значительной степени является эмпирическим методом, она и в настоящее время, благодаря доступности и технической простоте, представляет собой широко распространенный способ диагностики в клинической кардиологии.

Каждый сердечный цикл сопровождается несколькими раздельными звуками, которые называются **тонами сердца**. Их можно зарегистрировать, приложив стетоскоп, фонендоскоп или микрофон к поверхности грудной клетки. Первый тон, более низкий и протяжный, возникает в области атриовентрикулярных клапанов одновременно с началом систолы желудочков. Его начальная фаза связана со звуковыми явлениями, сопровождающими систолу предсердий и вибрацию атриовентрикулярных клапанов, включая их сухожильные струны, но основное значение в возникновении первого тона имеет сокращение мускулатуры желудочков. Первый тон называют *систолическим*, его общая продолжительность составляет приблизительно 0.12 с, что соответствует фазе напряжения и началу периода изгнания крови.

Второй тон, более высокий и короткий, продолжается около 0.08 с, его возникновение связано с захлопыванием полулунных клапанов и наступающей при этом вибрацией их стенок. Этот тон называют *диастолическим*. Принято считать, что интенсивность первого тона зависит от крутизны нарастания давления в желудочках во время систолы, а второго — от давления в аорте и легочной артерии. Известны также, установленные опытным путем, акустические проявления различных нарушений в работе клапанного аппарата. Так, например, при дефектах митрального клапана частичный отток крови во время систолы обратно в левое предсердие приводит к возникновению характерного систолического шума; крутизна нарастания давления в левом желудочке при этом ослаблена, что ведет к снижению выраженности первого тона. При недостаточности аортального клапана часть крови во время диастолы возвращается в сердце, что приводит к появлению диастолического шума.

Графическая запись тонов сердца называется *фонокардиограммой*. Фонокардиография позволяет выявить третий и четвертый тоны сердца: менее интенсивные, чем первый и второй, и поэтому неслышные при обычной аускультации. Третий тон отражает вибрацию стенок желудочков вследствие быстрого поступления крови в начале фазы наполнения. Четвертый тон возникает во время систолы предсердий и продолжается до начала их расслабления.

Процессы, протекающие в ходе сердечного цикла, находят отражение в ритмических колебаниях стенок крупных артерий и вен.

Кривую записи артериального пульса называют *сфигмограммой* (рис.7.13). На ней отчетливо проявляется восходящий участок — *анакрота* и нисходящий — *катакрота*, на котором имеется зубец, называемый *вторичным* или *дикротическим подъемом*. Выемка, разделяющая на сфигмограмме два пульсовых цикла, называется инцизурой. Анакрота возникает как результат резкого повышения давления в артериях при систоле, а катакрота — как результат постепенного (вследствие эластичности стенок крупных артерий) снижения давления во время диастолы. Дикротический подъем возникает в результате отраженного удара гидравлической волны о замкнутые створки полулунных клапанов в конце систолы. В некоторых условиях (при слабом растяжении артериальных стенок) дикротический подъем бывает настолько резким, что при пальпации его можно принять за дополнительное пульсовое колебание. Ошибка легко устранима при подсчете истинной частоты пульса по сердечному толчку.

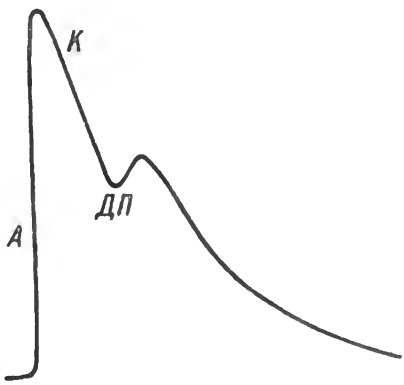



**Рис.7.13.** Графическая запись пульсового колебания давления крови в артерии.
А — анакрота; К — катакрота; ДП — дикротический подъем.

Графическую запись венозного пульса называют *флебограммой* (рис.7.14). На этой кривой каждому пульсовому циклу соответствуют три пика венозного давления, которые называют волнами флебограммы. Первая волна (а) — соответствует систоле правого предсердия, вторая волна (с) — возникает во время фазы изоволюмического сокращения, когда повышение давления в правом желудочке механически передается через закрытый атриовентрикулярный клапан на давление в правом

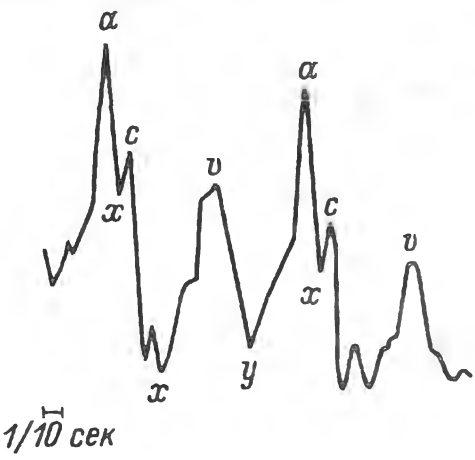



**Рис.7.14.** Графическая запись венозного пульса (флебограмма). Объяснение в тексте

предсердии и магистральных венах. Последующее резкое снижение венозного давления отражает падение давления в предсердиях во время желудочковой фазы изгнания. Третья волна флебограммы (v) соответствует фазе изгнания систолы желудочков и характеризует динамику притока крови из вен в предсердия. Следующее за этим падение давления отражает динамику поступления крови из правого предсердия трехстворчатого клапана во время общей диастолы сердца.

Регистрацию сфигмограммы обычно производят на сонной, лучевой или пальцевой артерии; флебограмму, как правило, регистрируют в яремных венах.

**Общие принципы регуляции сердечного выброса.** Рассматривая роль сердца в регуляции кровоснабжения органов и тканей, необходимо иметь в виду, что от величины сердечного выброса могут зависеть два необходимых условия для обеспечения адекватной текущим задачам нутритивной функции системы кровообращения: обеспечение оптимальной величины общего количества циркулирующей крови и поддержание (совместно с сосудами) определенного уровня среднего артериального давления, необходимого для удержания физиологических констант в капиллярах. При этом обязательным условием нормальной работы сердца является равенство притока и выброса крови. Решение этой задачи обеспечивается, в основном, механизмами, обусловленными свойствами самой сердечной мышцы. Проявления этих механизмов называют *миогенной ауторегуляцией* насосной функции сердца. Существуют два способа ее реализации: *гетерометрическая* — осуществляется в ответ на изменение длины волокон миокарда, *гомеометрическая* — осуществляется при их сокращениях в изометрическом режиме.

***Миогенные механизмы регуляции деятельности сердца.*** Изучение зависимости силы сокращений сердца от растяжения его камер показало, что сила каждого сердечного сокращения зависит от величины венозного притока и определяется конечной диастолической длиной волокон миокарда. В результате было сформулировано правило, вошедшее в физиологию как закон Старлинга: *"Сила сокращения желудочков сердца, измеренная любым способом, является функцией длины мышечных волокон перед сокращением".*

Гетерометрический механизм регуляции характеризуется высокой чувствительностью. Его можно наблюдать при введении в магистральные вены всего 1–2% общей массы циркулирующей крови, тогда как рефлекторные механизмы изменений деятельности сердца реализуются при внутривенных введениях не менее 5–10% крови.

Инотропные влияния на сердце, обусловленные эффектом Франка–Старлинга, могут проявляться при различных физиологических состояниях. Они играют ведущую роль в увеличении сердечной деятельности при усиленной мышечной работе, когда сокращающиеся скелетные мышцы вызывают периодическое сжатие вен конечностей, что приводит к увеличению венозного притока за счет мобилизации резерва депонированной в них крови. Отрицательные инотропные влияния по указанному механизму играют существенную роль в

изменениях кровообращения при переходе в вертикальное положение (ортостатическая проба). Эти механизмы имеют большое значение для согласования изменений сердечного выброса и притока крови по венам малого круга, что предотвращает опасность развития отека легких. Гетерометрическая регуляция сердца может обеспечить компенсацию циркуляторной недостаточности при его пороках.

Термином "гомеометрическая регуляция" обозначают ***миогенные механизмы***, для реализации которых не имеет значения степень конечно-диастолического растяжения волокон миокарда. Среди них наиболее важным является зависимость силы сокращения сердца от давления в аорте (эффект Анрепа). Этот эффект состоит в том, что увеличение давления в аорте первоначально вызывает снижение систолического объема сердца и увеличение остаточного конечного диастолического объема крови, вслед за чем происходит увеличение силы сокращений сердца и сердечный выброс стабилизируется на новом уровне силы сокращений.

Таким образом, миогенные механизмы регуляции деятельности сердца могут обеспечивать значительные изменения силы его сокращений. Особенно существенное практическое значение эти факты приобрели в связи с проблемой трансплантации и долгосрочного протезирования сердца. Показано, что у людей с пересаженным и лишенным нормальной иннервации сердцем в условиях мышечной работы имеет место увеличение ударного объема более чем на 40%.

**Иннервация сердца.** Сердце представляет собой обильно иннервированный орган. Большое количество рецепторов, расположенных в стенках сердечных камер и в эпикарде, позволяет говорить о нем как о рефлексогенной зоне. Наибольшее значение среди чувствительных образований сердца имеют две популяции механорецепторов, сосредоточенных, главным образом, в предсердиях и левом желудочке: А-рецепторы реагируют на изменение напряжения сердечной стенки, а В-рецепторы возбуждаются при ее пассивном растяжении. Афферентные волокна, связанные с этими рецепторами, идут в составе блуждающих нервов. Свободные чувствительные нервные окончания, расположенные непосредственно под эндокардом, представляют собой терминали афферентных волокон, проходящих в составе симпатических нервов. Считается, что именно эти структуры участвуют в развитии болевого синдрома с сегментарной иррадиацией, характерного для приступов ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда.

Эфферентная иннервация сердца осуществляется при участии обоих отделов вегетативной нервной системы (рис.7.15). Тела симпатических преганглионарных нейронов, участвующих в иннервации сердца, располагаются в сером веществе боковых рогов трех верхних грудных сегментов спинного мозга. Преганглионарные волокна направляются к нейронам верхнего грудного (звездчатого) симпатического ганглия. Постганглионарные волокна этих нейронов вместе с парасимпатическими волокнами блуждающего нерва образуют верхний, средний и нижний сердечные нервы. Симпатические волокна

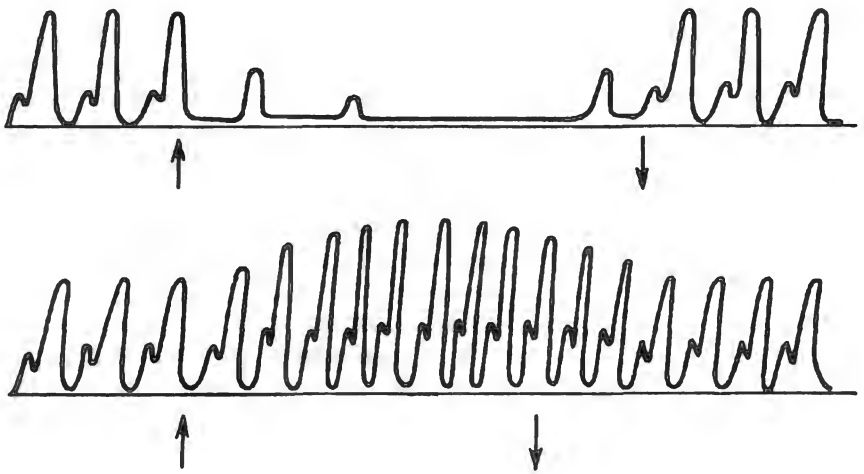


**Рис.7.15.** Электрическое раздражение эфферентных нервов сердца. Вверху — уменьшение частоты сокращений при раздражении блуждающего нерва; внизу — увеличение частоты и силы сокращений при раздражении симпатического нерва. Стрелками отмечены начало и конец раздражения.

пронизывают весь орган и иннервируют не только миокард, но и элементы проводящей системы.

Тела парасимпатических преганглионарных нейронов, участвующих в иннервации сердца, располагаются в продолговатом мозге. Их аксоны идут в составе блуждающих нервов. После вхождения блуждающего нерва в грудную полость от него отходят веточки, которые включаются в состав сердечных нервов.

Дериваты блуждающего нерва, проходящие в составе сердечных нервов, представляют собой парасимпатические преганглионарные волокна. С них возбуждение передается на интрамуральные нейроны и далее — преимущественно на элементы проводящей системы. Влияния, опосредованные правым блуждающим нервом, адресованы, в основном, клетками синоатриального, а левым — атриовентрикулярного узла. Прямого влияния на желудочки сердца блуждающие нервы не оказывают.

В сердце располагаются многочисленные интрамуральные нейроны, как одиночно расположенные, так и собранные в ганглии. Основная масса этих клеток расположена непосредственно вблизи атриовентрикулярного и синоатриального узлов, образуя вместе с массой эфферентных волокон, лежащих внутри межпредсердной перегородки, внутрисердечное нервное сплетение. В последнем имеются все элементы, необходимые для замыкания местных рефлекторных дуг, поэтому интрамуральный нервный аппарат сердца иногда относят к метасимпатической системе.

Иннервируя ткань водителей ритма, вегетативные нервы способны менять их возбудимость, тем самым вызывая изменения частоты генерации потенциалов действия и сокращений сердца (***хронотропный эффект***). Нервные влияния могут изменять скорость электротонической передачи возбуждения и, следовательно, длительности фаз сердечного цикла. Такие эффекты называют ***дромотропными***.

Поскольку действие медиаторов вегетативной нервной системы заключается в изменении уровня циклических нуклеотидов и энергетического обмена, вегетативные нервы в целом способны влиять и на силу сердечных сокращений (***инотропный эффект***). В лабораторных условиях получен эффект изменения величины порога возбуждения кардиомиоцитов под действием нейромедиаторов, его обозначают как ***батмотропный***.

Перечисленные пути воздействия нервной системы на сократительную активность миокарда и насосную функцию сердца представляют собой хотя и исключительно важные, но вторичные по отношению к миогенным механизмам, модулирующие влияния.

Подробно изучено влияние на сердце блуждающего нерва. Результатом стимуляции последнего является отрицательный хронотропный эффект, на фоне которого проявляются также отрицательные дромотропный и инотропный эффекты (рис.7.15). Существуют постоянные тонические влияния на сердце со стороны бульбарных ядер блуждающего нерва: при его двусторонней перерезке частота сердцебиений возрастает в 1.5–2.5 раза. При длительном сильном раздражении влияние блуждающих нервов на сердце постепенно ослабевает или прекращается, что получило название *"эффекта ускользания"* сердца из-под влияния блуждающего нерва.

Симпатические влияния на сердце были впервые описаны в форме положительного хронотропного эффекта. Несколько позднее показана возможность и положительного инотропного эффекта стимуляции симпатических нервов сердца. Сведения о наличии тонических влияний симпатической нервной системы на миокард касаются, в основном, хронотропных эффектов.

Менее изученным остается участие в регуляции сердечной деятельности интракардиальных ганглиозных нервных элементов. Известно, что они обеспечивают передачу возбуждения с волокон блуждающего нерва на клетки синоатриального и атриовентрикулярного узлов, выполняя функцию парасимпатических ганглиев. Описаны инотропные, хронотропные и дромотропные эффекты, полученные при стимуляции этих образований в условиях эксперимента на изолированном сердце. Значение этих эффектов в естественных условиях остается неясным. Поэтому основные представления о нейрогенной регуляции сердца основаны на данных экспериментальных исследований эффектов стимуляции эфферентных сердечных нервов.

Электрическая стимуляция блуждающего нерва вызывает урежение или прекращение сердечной деятельности вследствие торможения автоматической деятельности водителей ритма синоатриального узла. Выраженность этого эффекта зависит от силы и частоты раздражения блуждающего нерва. По мере увеличения силы раздражения

отмечается переход от небольшого замедления синусового ритма до полной остановки сердца.

Отрицательный хронотропный эффект раздражения блуждающего нерва связан с угнетением (замедлением) генерации импульсов в водителе ритма сердца синусного узла. При раздражении блуждающего нерва в его окончаниях выделяется медиатор — ацетилхолин. В результате взаимодействия ацетилхолина с мускариночувствительными рецепторами сердца повышается проницаемость поверхностной мембраны клеток водителей ритма для ионов калия. Как следствие этого, возникает гиперполяризация мембраны, которая замедляет (подавляет) развитие медленной спонтанной диастолической деполяризации, и поэтому мембранный потенциал позже достигает критического уровня. Это приводит к урежению ритма сокращений сердца.

При сильных раздражениях блуждающего нерва диастолическая деполяризация подавляется, возникает гиперполяризация водителей ритма и полная остановка сердца. Развитие гиперполяризации в клетках водителя ритма снижает их возбудимость, затрудняет возникновение очередного автоматического потенциала действия и, тем самым, приводит к замедлению или даже остановке сердца. Стимуляция блуждающего нерва, усиливая выход калия из клетки, увеличивает мембранный потенциал, ускоряет процесс реполяризации и при достаточной силе раздражающего тока укорачивает длительность потенциала действия клеток водителя ритма.

При вагусных воздействиях имеет место уменьшение амплитуды и длительности потенциала действия кардиомиоцитов предсердия. Отрицательный инотропный эффект связан с тем, что уменьшенный по амплитуде и укороченный потенциал действия не способен возбудить достаточное количество кардиомиоцитов. Кроме того, вызванное ацетилхолином повышение калиевой проводимости противодействует потенциалзависимому входящему току кальция и проникновению его ионов внутрь кардиомиоцита. Холинергический медиатор ацетилхолин может также угнетать АТФ-фазную активность миозина и, таким образом, уменьшать величину сократимости кардиомиоцитов. Возбуждение блуждающего нерва приводит к повышению порога раздражения предсердий, подавлению автоматии и замедлению проводимости атриовентрикулярного узла. Указанное замедление проводимости при холинергических влияниях может вызвать частичную или полную атриовентрикулярную блокаду.

Электрическая стимуляция волокон, отходящих от звездчатого ганглия, вызывает ускорение ритма сердца, увеличение силы сокращений миокарда (рис.7.15). Под влиянием возбуждения симпатических нервов скорость медленной диастолической деполяризации повышается, снижается критический уровень деполяризации клеток водителей ритма синоатриального узла, уменьшается величина мембранного потенциала покоя. Подобные изменения увеличивают скорость возникновения потенциала действия в клетках водителей ритма сердца, повышают его возбудимость и проводимость. Эти изменения электрической активности связаны с тем, что выделяющийся из окончаний симпатических волокон медиатор норадреналин взаимодействует с $\beta_1$-адренорецепто-

рами поверхностной мембраны клеток, что приводит к повышению проницаемости мембран для ионов натрия и кальция, а также уменьшению проницаемости для ионов калия.

Ускорение медленной спонтанной диастолической деполяризации клеток водителя ритма, увеличение скорости проведения в предсердиях, атриовентрикулярном узле и желудочках приводит к улучшению синхронности возбуждения и сокращения мышечных волокон и к увеличению силы сокращения миокарда желудочков. Положительный инотропный эффект связан также с повышением проницаемости мембраны кардиомиоцитов для ионов кальция. При увеличении входящего тока кальция возрастает степень электромеханического сопряжения, в результате чего увеличивается сократимость миокарда.

**Рефлекторные влияния на сердце.** Воспроизвести рефлекторные изменения деятельности сердца, в принципе, можно с рецепторов любого анализатора. Однако, далеко не каждая воспроизводимая в условиях эксперимента нейрогенная реакция сердца имеет реальное значение для его регуляции. Кроме того, многие висцеральные рефлексы оказывают на сердце побочное или неспецифическое действие. Соответственно, выделены три категории кардиальных рефлексов: **собственные**, вызываемые раздражением рецепторов сердечно-сосудистой системы; **сопряженные**, обусловленные активностью любых других рефлексогенных зон; **неспецифические**, которые воспроизводятся в условиях физиологического эксперимента, а также в патологии.

Наибольшее физиологическое значение имеют собственные рефлексы сердечно-сосудистой системы, которые возникают чаще всего при раздражении барорецепторов магистральных артерий в результате изменения системного давления. Так, при снижении давления в аорте и каротидном синусе происходит рефлекторное увеличение частоты сердцебиения.

Особую группу собственных кардиальных рефлексов представляют те из них, которые возникают в ответ на раздражение артериальных хеморецепторов изменением напряжения кислорода в крови. В условиях гипоксемии развивается рефлекторная тахикардия, а при дыхании чистым кислородом — брадикадия. Эти реакции отличаются исключительно высокой чувствительностью: у человека увеличение частоты сердцебиения наблюдается уже при снижении напряжения кислорода всего на 3%, когда никаких признаков гипоксии в организме обнаружить еще невозможно.

Собственные рефлексы сердца проявляются и в ответ на механическое раздражение сердечных камер, в стенках которых находится большое количество барорецепторов. К их числу относят рефлекс Бейнбриджа, описанный как *тахикардия*, развивающаяся в ответ на внутривенное введение крови при неизменном артериальном давлении. Считается, что эта реакция является рефлекторным ответом на раздражение барорецепторов полых вен и предсердия, поскольку она устраняется при денервации сердца. В то же время доказано существование отрицательных хронотропных и инотропных реакций серд-

ца рефлекторной природы, возникающих в ответ на раздражение механорецепторов как правого, так и левого сердца. Показана также физиологическая роль интракардиальных рефлексов. Суть их состоит в том, что увеличение исходной длины волокон миокарда приводит к усилению сокращений не только растягиваемого отдела сердца (в соответствии с законом Старлинга), но и к усилению сокращений других отделов сердца, не подвергавшихся растяжению.

Описаны рефлексы с сердца, оказывающие влияние на функцию других висцеральных систем. К их числу относят, например, кардиоренальный рефлекс Генри–Гауэра, который представляет собой увеличение диуреза в ответ на растяжение стенки левого предсердия.

Собственные кардиальные рефлексы составляют основу нейрогенной регуляции деятельности сердца. Хотя, как следует из представленного материала, реализация его насосной функции возможна и без участия нервной системы.

Сопряженные кардиальные рефлексы представляют собой эффекты раздражения рефлексогенных зон, не принимающих прямого участия в регуляции кровообращения. К числу таких рефлексов относят рефлекс Гольца, который проявляется в форме *брадикардии* (до полной остановки сердца) в ответ на раздражение механорецепторов брюшины или органов брюшной полости. Возможность проявления такой реакции учитывается при проведении оперативных вмешательств на брюшной полости, при нокауте у боксеров и т.д. Сходные с упомянутыми изменения сердечной деятельности наблюдаются при раздражении некоторых экстерорецепторов. Так, например, рефлекторная остановка сердца может иметь место при резком охлаждении кожи области живота. Именно такую природу нередко имеют несчастные случаи при нырянии в холодную воду. Характерным примером сопряженного соматовисцерального кардиального рефлекса является рефлекс Данини–Ашнера, который проявляется в виде брадикардии при надавливании на глазные яблоки. К числу сопряженных кардиальных рефлексов относят также все без исключения условные рефлексы, влияющие на сердечную деятельность. Таким образом, сопряженные рефлексы сердца, не являясь составной частью общей схемы нейрогенной регуляции, могут оказывать существенное влияние на его деятельность.

Определенное влияние на сердце могут оказывать и эффекты неспецифического раздражения некоторых рефлексогенных зон. В эксперименте особенно изученным является рефлекс Бецольда–Яриша, который развивается в ответ на внутрикоронарное введение никотина, алкоголя и некоторых растительных алкалоидов. Сходную природу имеют так называемые эпикардиальный и коронарный хеморефлексы. Во всех этих случаях возникают рефлекторные ответы, получившие название триады Бецольда–Яриша (брадикардия, гипотензия, апноэ).

Замыкание большинства кардиорефлекторных дуг происходит на уровне продолговатого мозга, где находятся: 1) ядро солитарного тракта, к которому подходят афферентные пути рефлексогенных зон сердечно-сосудистой системы; 2) ядра блуждающего нерва и 3) вставочные нейроны бульбарного кардиоваскулярного центра. В то

же время реализация рефлекторных влияний на сердце в естественных условиях всегда происходит при участии вышележащих отделов центральной нервной системы (рис.7.16). Существуют различные по знаку инотропные и хронотропные влияния на сердце со стороны мезенцефальных адренергических ядер (голубое пятно, черная субстанция), гипоталамуса (паравентрикулярное и супраоптическое ядра, мамиллярные тела) и лимбической системы. Имеют место и кортикальные влияния на сердечную деятельность, среди которых особое значение имеют условные рефлексы — такие, например, как положительный хронотропный эффект при предстартовом состоянии. Достоверных данных о возможности произвольного управления человеком сердечной деятельностью получить не удалось.

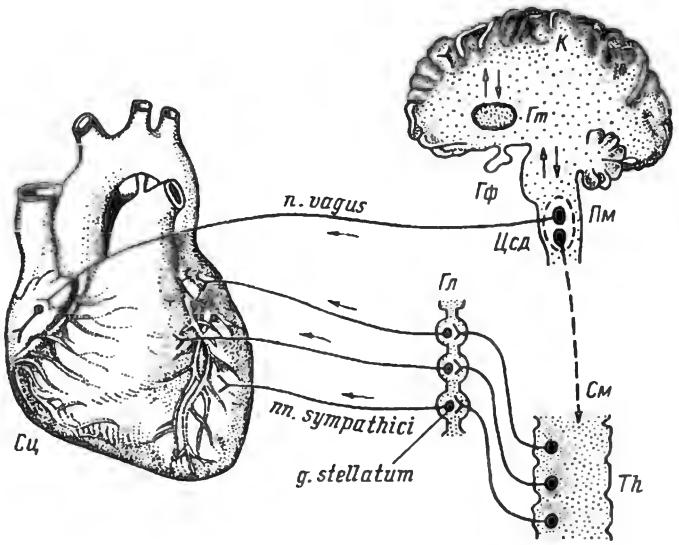



**Рис.7.16.** Эфферентная иннервация сердца.
Сц — сердце; Гф — гипофиз; Гт — гипоталамус; Пм — продолговатый мозг; Цсд — бульбарный центр сердечно-сосудистой системы; К — кора больших полушарий; Гл — симпатические ганглии; См — спинной мозг; Th — грудные сегменты.

Воздействия на все перечисленные структуры ЦНС, особенно имеющие стволовую локализацию, могут вызывать выраженные изменения сердечной деятельности. Такую природу имеет, например, цереброкардиальный синдром при некоторых формах нейрохирургической патологии. Нарушения сердечной деятельности могут иметь место и при функциональных расстройствах высшей нервной деятельности по невротическому типу.

**Гуморальные влияния на сердце.** Прямое или опосредованное действие на сердце оказывают практически все биологически активные вещества, содержащиеся в плазме крови. В то же время круг

фармакологических агентов, осуществляющих гуморальную регуляцию сердца, в подлинном смысле этого слова, достаточно узок. Такими веществами являются катехоламины, выделяемые мозговым веществом надпочечников — адреналин, норадреналин и дофамин. Действие этих гормонов опосредуется бета-адренорецепторами кардиомиоцитов, что и определяет конечный результат их влияний на миокард. Он аналогичен симпатической стимуляции и заключается в активации фермента аденилатциклазы и усилении синтеза циклического АМФ (3,5-циклического аденозинмонофосфата), с последующей активацией фосфорилазы и повышением уровня энергетического обмена. Такое действие на пейсмекерную ткань вызывает положительный хронотропный, а на клетки рабочего миокарда — положительный инотропный эффекты. Побочным действием катехоламинов, усиливающим инотропный эффект, является повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов к ионам кальция.

Действие других гормонов на миокард неспецифическое. Известен инотропный эффект действия глюкагона, реализуемый через активацию аденилатциклазы. Положительное инотропное действие на сердце оказывают также гормоны коры надпочечников (кортикостероиды) и ангиотензин. Иодсодержащие гормоны щитовидной железы увеличивают частоту сердечных сокращений. Действие перечисленных (как и других) гормонов может реализовываться опосредованно, например, через влияния на активность симпатоадреналовой системы.

Сердце проявляет чувствительность и к ионному составу протекающей крови. Катионы кальция повышают возбудимость клеток миокарда как за счет участия в сопряжении возбуждения и сокращения, так и за счет активации фосфорилазы. Повышение концентрации ионов калия по отношению к норме, составляющей 4 ммоль/л, приводит к снижению величины потенциала покоя и увеличению проницаемости мембран для этих ионов. Возбудимость миокарда и скорость проведения возбуждения при этом возрастают. Обратные явления, часто сопровождающиеся нарушениями ритма, имеют место при недостатке в крови калия, в частности, в результате применения некоторых диуретических препаратов. Такие соотношения характерны для сравнительно небольших изменений концентрации катионов калия, при ее увеличении более чем в два раза возбудимость и проводимость миокарда резко снижаются. На этом эффекте основано действие кардиоплегических растворов, которые используются в кардиохирургии для временной остановки сердца. Угнетение сердечной деятельности наблюдается и при повышении кислотности внеклеточной среды.

**Гормональная функция сердца.** Вокруг миофибрилл предсердии обнаружены гранулы, подобные тем, которые имеются в щитовидной железе или аденогипофизе. В этих гранулах образуется группа гормонов, которые высвобождаются при растяжении предсердий, стойком повышении давления в аорте, нагрузке организма натрием, повышении активности блуждающих нервов. Отмечены следующие эффекты предсердных гормонов: а) снижение ОПСС, МОК и АД, б)

увеличение гематокрита, в) увеличение клубочковой фильтрации и диуреза, г) угнетение секреции ренина, альдостерона, кортизола и вазопрессина, д) снижение концентрации в крови адреналина, е) уменьшение освобождения норадреналина при возбуждении симпатических нервов. Подробнее см.главу 4.

**Венозный возврат крови к сердцу.** Этим термином обозначают объем венозной крови, протекающей по верхней и нижней (у животных, соответственно, по передней и задней) полым венам и частично по непарной вене к сердцу.

Количество крови, протекающей за единицу времени через все артерии и вены, в устойчивом режиме функционирования системы кровообращения остается постоянным, поэтому в норме величина венозного возврата равна величине минутного объема крови, т.е. 4–6 л/мин у человека. Однако вследствие перераспределения массы крови от одной области к другой это равенство может временно нарушаться при переходных процессах в системе кровообращения, вызываемых различными воздействиями на организм как в норме (например, при мышечных нагрузках или перемене положения тела), так и при развитии патологии сердечно-сосудистой системы (например, недостаточности правых отделов сердца).

Исследование распределения величины общего или суммарного венозного возврата между полыми венами свидетельствует о том, что как у животных, так и у человека примерно 1/3 этой величины осуществляется по верхней (или передней) полой вене и 2/3 — по нижней (или задней) полой вене. Кровоток по передней полой вене у собак и кошек составляет от 27 до 37% величины общего венозного возврата, остальная его часть приходится на долю задней полой вены. Определение величины венозного возврата у людей показало несколько иные соотношения: кровоток в верхней полой вене составляет 42.1%, а в нижней полой вене — 57.9% общей величины венозного возврата.

Весь комплекс факторов, участвующих в формировании величины венозного возврата, условно разделяют на две группы в соответствии с направлением действия сил, способствующих продвижению крови по сосудам большого круга кровообращения.

Первую группу представляет сила "vis a tergo" (т.е. действующая сзади), сообщаемая крови сердцем; она продвигает кровь по артериальным сосудам и участвует в обеспечении ее возврата к сердцу. Если в артериальном русле эта сила соответствует давлению 100 мм рт.ст., то в начале венул общее количество энергии, которой обладает кровь, прошедшая через капиллярное русло, составляет около 13% от ее начальной энергии. Именно последняя величина энергии и образует "vis a tergo" и расходуется на приток венозной крови к сердцу. К силе, действующей "vis a tergo", относят также ряд других факторов, способствующих продвижению крови к сердцу: констрикторные реакции венозных сосудов, проявляющиеся при действии на систему кровообращения нейрогенных или гуморальных стимулов; изменения транскапиллярного обмена жидкости, обеспечивающие ее

переход из интерстиция в кровоток вен; сокращения скелетной мускулатуры (так называемый "мышечный насос"), способствующие "выжиманию" крови из вен; функционирование венозных клапанов (препятствующих обратному току крови); влияние уровня гидростатического давления в системе кровообращения (особенно в вертикальном положении тела).

Ко второй группе факторов, участвующих в венозном возврате, относят силы, действующие на кровоток "vis a fronte" (т.е. спереди) и включающие присасывающую функцию грудной клетки и сердца. Присасывающая функция грудной клетки обеспечивает поступление крови из периферических вен в грудные вследствие существования отрицательного давления в плевральной полости: во время вдоха отрицательное давление еще более снижается, что приводит к ускорению кровотока в венах, а во время выдоха давление, напротив, относительно исходного несколько возрастает и кровоток замедляется. Для присасывающей функции сердца характерно то, что силы, способствующие поступлению в него крови, развиваются не только во время диастолы желудочков (вследствие понижения давления в правом предсердии), но также и во время их систолы (в результате смещения атриовентрикулярного кольца увеличивается объем предсердия и быстрое падение в нем давления способствует наполнению сердца кровью из полых вен).

Воздействия на систему, приводящие к повышению артериального давления, сопровождаются возрастанием величины венозного возврата. Это наблюдается при прессорном синокаротидном рефлексе (вызываемом снижением давления в каротидных синусах), электрической стимуляции афферентных волокон соматических нервов (седалищного, бедренного, плечевого сплетения), увеличении объема циркулирующей крови, внутривенном введении вазоактивных веществ (адреналин, норадреналин, простагландин $P_2$, ангиотензин II). Наряду с этим, гормон задней доли гипофиза вазопрессин вызывает на фоне повышения артериального давления уменьшение венозного возврата, которому может предшествовать его кратковременное увеличение.

В противоположность прессорным системным реакциям, депрессорные реакции могут сопровождаться как уменьшением венозного возврата, так и возрастанием его величины. Совпадение направленности системной реакции с изменениями венозного возврата имеет место при депрессорном синокаротидном рефлексе (повышении давления в каротидных синусах), в ответ на ишемию миокарда, уменьшение объема циркулирующей крови. Наряду с этим, системная депрессорная реакция может сопровождаться и возрастанием притока крови к сердцу по полым венам, как это наблюдается, например, при гипоксии (дыхание газовой смесью с пониженным до 6–10% содержанием в ней $O_2$), гиперкапнии (6% $CO_2$), введении в сосудистое русло ацетилхолина (изменения могут быть двухфазными — увеличение с последующим уменьшением) или стимулятора бета-адренорецепторов изопротеренола, местного гормона брадикинина, простагландина $E_1$.

Степень увеличения венозного возврата при применении различных препаратов (или нервных влияниях на систему) определяется не только величиной, но и направленностью изменений кровотока в каждой из полых вен. Кровоток по передней полой вене у животных в ответ на применение вазоактивных веществ (любой направленности действия) или нейрогенных влияниях всегда увеличивается. Различная направленность изменений кровотока отмечена только в задней полой вене (рис.7.17). Так, катехоламины вызывают как увеличение, так и уменьшение кровотока в задней полой вене. Ангиотензин всегда приводит к разнонаправленным изменениям кровотока в полых венах: увеличение в передней полой вене и уменьшение — в задней. Эта разнонаправленность изменений кровотока в полых венах в последнем случае и является фактором, обуславливающим относительно небольшое увеличение общего венозного возврата сравнительно с его изменениями в ответ на действие катехоламинов.

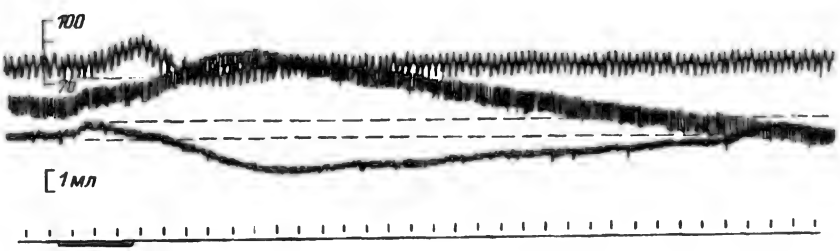



**Рис.7.17.** Разнонаправленные изменения венозного возврата по передней и задней полым венам при прессорном рефлексе.
Сверху вниз: системное артериальное давление (мм рт.ст.), отток крови из передней полой вены, отток крови из задней полой вены, отметка времени (10 с), отметка раздражения. Исходная величина кровотока в передней полой вене — 52 мл/мин, в задней — 92,7 мл/мин.

Механизм разнонаправленных сдвигов кровотока в полых венах при этом состоит в следующем. В результате преобладающего влияния ангиотензина на артериолы имеет место большая степень увеличения сопротивления сосудов бассейна брюшной аорты по сравнению с изменениями сопротивления сосудов бассейна плечеголовной артерии. Это приводит к перераспределению сердечного выброса между указанными сосудистыми руслами (увеличение доли сердечного выброса в направлении сосудов бассейна плечеголовной артерии и уменьшение — в направлении бассейна брюшной аорты) и вызывает соответствующие разнонаправленные изменения кровотока в полых венах.

Помимо вариабельности кровотока в задней полой вене, зависящей от гемодинамических факторов, на его величину оказывают существенное влияние другие системы организма (дыхательная, мышечная, нервная). Так, перевод животного на искусственное дыхание почти в 2 раза уменьшает кровоток по задней полой вене, а наркоз и открытая грудная клетка еще в большей степени снижают его величину (рис.7.18).

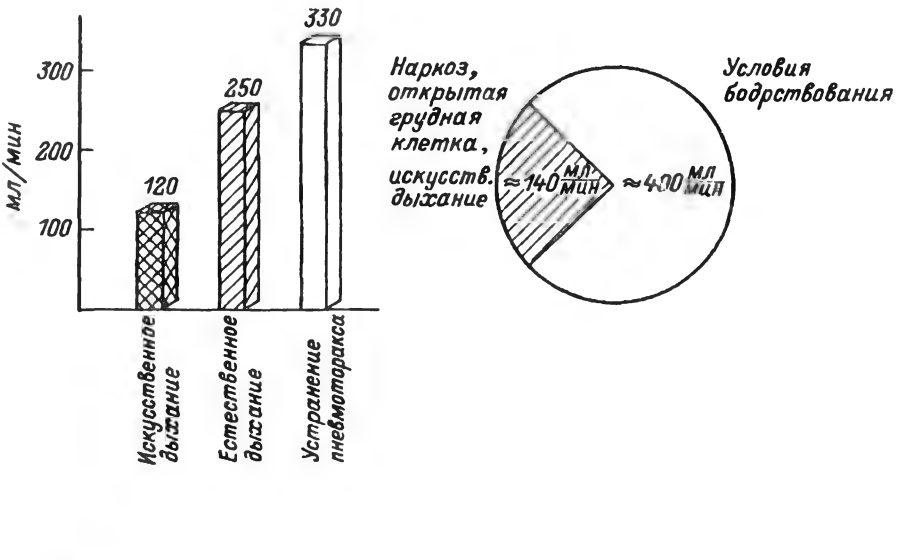



**Рис.7.18.** Величины кровотока по задней полой вене при различных условиях.

*Спланхническое сосудистое русло* (по сравнению с другими регионами системы кровообращения) в результате изменений находящегося в нем объема крови вносит наибольший вклад в величину венозного возврата. Так, изменение давления в синокаротидных зонах в диапазоне между 50 и 250 мм рт.ст. вызывает сдвиги абдоминального объема крови в пределах 6 мл/кг, что составляет 25% его исходной емкости и большую часть емкостной реакции сосудов всего тела; при электрической стимуляции левого грудного симпатического нерва мобилизуется (или изгоняется) еще более выраженный объем крови — 15 мл/кг. Изменения емкости отдельных сосудистых регионов спланхнического русла неодинаковы, и их вклад в обеспечение венозного возврата различен. Например, при прессорном синокаротидном рефлексе имеет место уменьшение объема селезенки на 2,5 мл/кг массы тела, объема печени — на 1,1 мл/кг, а кишечника — лишь на 0,2 мл/кг (в целом спланхнический объем уменьшается на 3,8 мл/кг). Во время умеренной геморрагии (9 мл/кг) выброс крови из селезенки составляет 3,2 мл/кг (35%), из печени — 1,3 мл/кг (14%) и из кишечника — 0,6 мл/кг (7%), что в

сумме составляет 56% величины изменений общего объема крови в организме.

Указанные изменения емкостной функции сосудов органов и тканей организма определяют величину венозного возврата крови к сердцу по полым венам и, тем самым, преднагрузку сердца, и в результате оказывают существенное влияние на формирование величины сердечного выброса и уровня системного артериального давления.

Доказано, что купирование коронарной недостаточности или приступов ишемической болезни у человека с помощью нитратов обусловлено не столько расширением просвета коронарных сосудов, сколько значительным увеличением венозного возврата.

**Центральное венозное давление.** Уровень *центрального венозного давления* (ЦВД), т.е. давления в правом предсердии, оказывает существенное влияние на величину венозного возврата крови к сердцу. При понижении давления в правом предсердии от 0 до −4 мм рт.ст. приток венозной крови возрастает на 20–30%, но когда давление в нем становится ниже −4 мм рт.ст., дальнейшее снижение давления не вызывает уже увеличения притока венозной крови. Это отсутствие влияния сильного отрицательного давления в правом предсердии на величину притока венозной крови объясняется тем, что в случае, когда давление крови в венах становится резко отрицательным, возникает спадение вен, впадающих в грудную клетку. Если снижение ЦВД увеличивает приток венозной крови к сердцу по полым венам, то его повышение на 1 мм рт.ст. снижает венозный возврат на 14%. Следовательно, повышение давления в правом предсердии до 7 мм рт.ст. должно снизить приток венозной крови к сердцу до нуля, что привело бы к катастрофическим нарушениям гемодинамики.

Однако в исследованиях, в которых сердечно-сосудистые рефлексы функционировали, а давление в правом предсердии повышалось медленно, приток венозной крови к сердцу продолжался и при повышении давления в правом предсердии до 12–14 мм рт.ст. (рис.7.19). Снижение притока крови к сердцу в этих условиях приводит к проявлению в системе компенсаторных рефлекторных реакций, возникающих при раздражении барорецепторов артериального русла, а также возбуждению сосудодвигательных центров в условиях развивающейся ишемии центральной нервной системы. Это вызывает увеличение потока импульсов, генерируемых в симпатических сосудосуживающих центрах и поступающих к гладким мышцам сосудов, что определяет повышение их тонуса, уменьшение емкости периферического сосудистого русла и, следовательно, увеличение количества крови, подаваемой к сердцу, несмотря на рост ЦВД до уровня, когда теоретически венозный возврат должен быть близким к 0.

На основании зависимости величин минутного объема сердца и развиваемой им полезной мощности от давления в правом предсердии, обусловленного изменением венозного притока, сделан вывод о существовании минимального и максимального пределов изменений ЦВД, ограничивающих область устойчивой работы сердца. Мини-

мальное допустимое среднее давление в правом предсердии составляет 5–10, а максимальное — 100–120 мм вод.ст., при выходе за эти пределы ЦВД зависимость энергии сокращения сердца от величины притока крови не наблюдается из-за необратимого ухудшения функционального состояния миокарда.

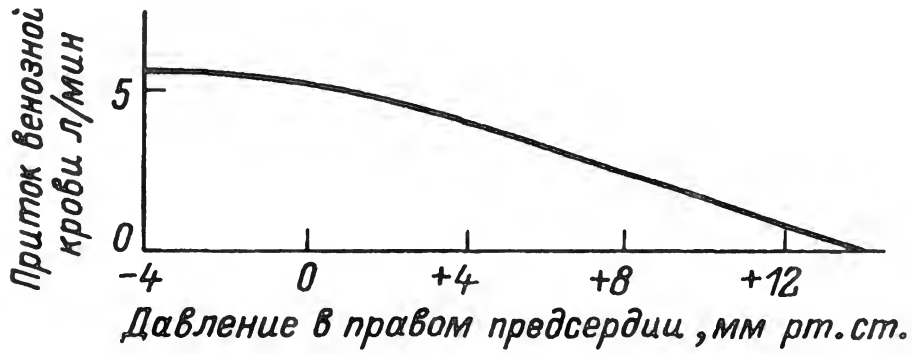



**Рис.7.19.** Венозный возврат крови к сердцу при медленном подъеме давления в правом предсердии (когда успевают развиться компенсаторные механизмы).

Средняя величина ЦВД у здоровых людей составляет в условиях мышечного покоя от 40 до 120 мм вод.ст. и в течение дня меняется, нарастая днем и особенно к вечеру на 10–30 мм вод.ст., что связано с ходьбой и мышечными движениями. В условиях постельного режима суточные изменения ЦВД отмечаются редко. Увеличение внутриплеврального давления, сопровождаемое сокращением мышц брюшной полости (кашель, натуживание), приводит к кратковременному резкому возрастанию ЦВД до величин, превосходящих значение 100 мм рт.ст., а задержка дыхания на вдохе — к его временному падению до отрицательных величин.

Ври вдохе ЦВД уменьшается за счет падения плеврального давления, что вызывает дополнительное растяжение правого предсердия и более полное заполнение его кровью. При этом возрастает скорость венозного кровотока и увеличивается градиент давления в венах, что приводит к дополнительному падению ЦВД. Так как давление в венах, лежащих вблизи грудной полости (например, в яремных венах) в момент вдоха является отрицательным, их ранение опасно для жизни, поскольку при вдохе в этом случае возможно проникновение воздуха в вены, пузырьки которого, разносясь с кровью, могут закупорить кровеносное русло (развитие воздушной эмболии).

При выдохе ЦВД растет, а венозный возврат крови к сердцу уменьшается. Это является результатом повышения плеврального давления, увеличивающего венозное сопротивление вследствие спа-

дения грудных вен и сдавливающего правое предсердие, что затрудняет его кровенаполнение.

Оценка состояния венозного возврата по величине ЦВД имеет также значение при клиническом использовании искусственного кровообращения. Роль этого показателя в ходе перфузии сердца велика, так как ЦВД тонко реагирует на различные нарушения оттока крови, являясь, таким образом, одним из критериев контроля адекватности перфузии.

Для увеличения производительности сердца используют искусственное повышение венозного возврата за счет увеличения объема циркулирующей крови, которая достигается путем внутривенных вливаний кровозаменителей. Однако, вызываемое этим повышение давления в правом предсердии эффективно только в пределах соответствующих величин средних давлений, приведенных выше. Чрезмерное повышение венозного притока и, следовательно, ЦВД не только не способствует улучшению деятельности сердца, но может принести и вред, создавая перегрузки в системе и приводя в конечном итоге к чрезмерному расширению правой половины сердца.

**Объем циркулирующей крови**. Объем крови у мужчины массой 70 кг составляет примерно 5,5 л (75–80 мл/кг), у взрослой женщины он несколько меньше (около 70 мл/кг). Этот показатель в условиях физиологической нормы у индивидуума весьма постоянен. У различных субъектов в зависимости от пола, возраста, телосложения, условий жизни, степени физического развития и тренированности объем крови колеблется и составляет от 50 до 80 мл на 1 кг массы тела. У здорового человека, находящегося в лежачем положении 1–2 недели, объем крови может снизиться на 9–15% от исходного.

Из 5,5 л крови у взрослого мужчины 55–60%, т.е. 3.0–3.5 л, приходится на долю плазмы, остальное количество — на долю эритроцитов. В течение суток по сосудам циркулирует около 8000–9000 л крови. Из этого количества приблизительно 20 л выходит в течение суток из капилляров в ткань в результате фильтрации и возвращается вновь (путем абсорбции) через капилляры (16–18 л) и с лимфой (2–4 л). Объем жидкой части крови, т.е. плазмы (3–3.5 л), существенно меньше, чем объем жидкости во внесосудистом интерстициальном пространстве (9–12 л) и во внутриклеточном пространстве тела (27-30 л); с жидкостью этих "пространств" плазма находится в динамическом осмотическом равновесии (подробнее см.главу 2).

Общий ***объем циркулирующей крови*** (ОЦК) условно делят на его часть, активно циркулирующую по сосудам, и часть, которая не участвует в данный момент в кровообращении, т.е. депонированную (в селезенке, печени, почке, легких и др.), но быстро включаемую в циркуляцию при соответствующих гемодинамических ситуациях. Считается, что количество депонированной крови более чем в два раза превышает объем циркулирующей. Депонированная кровь не находится в состоянии полного застоя, некоторая ее часть все время включается в быстрое передвижение, а соответствующая часть быстро движущейся крови переходит в состояние депонирования

Уменьшение или увеличение объема циркулирующей крови у нормоволюмического субъекта на 5–10% компенсируется изменением емкости венозного русла и не вызывает сдвигов ЦВД. Более значительное увеличение ОЦК обычно сопряжено с увеличением венозного возврата и при сохранении эффективной сократимости сердца приводит к увеличению сердечного выброса.

Важнейшими факторами, от которых зависит объем крови, являются: 1) регуляция объема жидкости между плазмой и интерстициальным пространством, 2) регуляция обмена жидкости между плазмой и внешней средой (осуществляется, главным образом, почками), 3) регуляция объема эритроцитной массы. Нервная регуляция этих трех механизмов осуществляется с помощью предсердных рецепторов типа А, реагирующих на изменение давления и, следовательно, являющихся барорецепторами, и типа В — реагирующих на растяжение предсердий и весьма чувствительных к изменению объема в них крови.

Существенное влияние на объем крови оказывает инфузия различных растворов. Вливание в вену изотонического раствора хлорида натрия не повышает длительно объем плазмы на фоне нормального объема крови, так как образующийся в организме избыток жидкости быстро выводится путем усиления диуреза. При дегидратации и дефиците солей в организме указанный раствор, введенный в кровь в адекватных количествах, быстро восстанавливает нарушенное равновесие. Введение в кровь 5% растворов глюкозы и декстрозы вначале увеличивает содержание воды в сосудистом русле, однако следующим этапом является усиление диуреза и перемещение жидкости сначала в интерстициальное, а затем в клеточное пространство. Внутривенное введение растворов высокомолекулярных декстранов на длительный период (до 12–24 ч) повышает объем циркулирующей крови.

**Соотношение основных параметров системной гемодинамики.** Рассмотрение взаимоотношения параметров системной гемодинамики — системного артериального давления, периферического сопротивления, сердечного выброса, работы сердца, венозного возврата, центрального венозного давления, объема циркулирующей крови — свидетельствует о сложных механизмах поддержания гомеостазиса. Так, снижение давления в синокаротидной зоне вызывает повышение системного артериального давления, учащение сердечного ритма, увеличение общего периферического сопротивления сосудов, работы сердца и венозного возврата крови к сердцу. Минутный и систолический объем крови могут меняться при этом неоднозначно. Повышение давления в синокаротидной зоне вызывает снижение системного артериального давления, замедление частоты сердечных сокращений, снижение общего сосудистого сопротивления и венозного возврата, уменьшение работы сердца. Изменения сердечного выброса при этом выражены, но неоднозначны по направленности.

Переход из горизонтального положения человека в вертикальное сопровождается последовательным развитием характерных изменений системной гемодинамики. Эти сдвиги включают в себя как первич-

**Таблица 7.3** Первичные и компенсаторные изменения в системе кровообращения человека при переходе из горизонтального положения в вертикальное

| Первичные изменения | Компенсаторные изменения |
|---|---|
| Дилатация сосудистого русла нижней половины тела как результат повышения внутрисосудистого давления. | Рефлекторная веноконстрикция, ведущая к уменьшению емкости вен и увеличению венозного притока к сердцу. |
| Уменьшение венозного притока к правому предсердию.<br>Уменьшение сердечного выброса. | Рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений, ведущее к увеличению сердечного выброса. |
| Снижение общего периферического сопротивления. | Повышение тканевого давления в нижних конечностях и насосного действия мышц ног, рефлекторная гипервентиляция и увеличение напряжения брюшных мышц: увеличение венозного притока к сердцу. |
| Снижение систолического, диастолического, пульсового и среднего артериального давления. | Снижение сопротивления мозговых сосудов. |
| Снижение мозгового кровотока. | Увеличение секреции норадреналина, альдостерона, антидиуретического гормона, вызывающих как увеличение сосудистого сопротивления, так и гиперволемию. |

ные, так и вторичные компенсаторные изменения в системе кровообращения, которые схематически представлены в табл.7.3.

Важным для системной гемодинамики является вопрос о соотношении между объемом крови, содержащейся в большом круге кровообращения, и объемом крови, находящейся в органах грудной клетки (легкие, полости сердца). Считается, что в сосудах легких содержится до 15%, а в полостях сердца (в фазе диастолы) — до 10% всей массы крови; исходя из сказанного, центральный (внутригрудной) объем крови может составлять до 25% общего количества крови в организме.

Растяжимость сосудов малого круга, в особенности легочных вен, позволяет аккумулировать в этой области значительный объем крови

при увеличении венозного возврата к правой половине сердца (если увеличение сердечной отдачи происходит не синхронно с увеличением притока венозной крови в малый круг кровообращения). Аккумуляция крови в малом круге имеет место у людей во время перехода тела из вертикального положения в горизонтальное, при этом в сосуды грудной полости из нижних конечностей может перемещаться до 600 мл крови, из которых примерно половина скапливается в легких. Напротив, при переходе тела в вертикальное положение этот объем крови переходит в сосуды нижних конечностей.

Резерв крови в легких оказывается значимым, когда необходима срочная мобилизация дополнительного количества крови для поддержания необходимой величины сердечного выброса. Это особенно важно в начале интенсивной мышечной работы, когда, несмотря на включение мышечного насоса, венозный возврат к сердцу еще не достиг уровня, обеспечивающего сердечный выброс, в соответствии с кислородным запросом организма, и имеется несоответствие производительности между правым и левым желудочками.

Одним из источников, обеспечивающих резерв сердечного выброса, является также остаточный объем крови в полости желудочков. Остаточный объем левого желудочка (конечно-диастолический объем минус ударный объем) в покое составляет у человека от 40 до 45% конечно-диастолического объема. В горизонтальном положении человека остаточный объем левого желудочка составляет в среднем 100 мл, а в вертикальном — 45 мл. Близкие к этим величины характерны и для правого желудочка. Увеличение ударного объема, наблюдаемое при мышечной работе или действии катехоламинов, не сопровождающееся увеличением размеров сердца, происходит за счет мобилизации, главным образом, части остаточного объема крови в полости желудочков.

Таким образом, наряду с изменениями венозного возврата к сердцу, к числу факторов, определяющих динамику сердечного выброса, относятся: объем крови в легочном резервуаре, реактивность сосудов легких и остаточный объем крови в желудочках сердца.

Совместное проявление гетеро- и гомеометрического типов регуляции сердечного выброса выражается в следующей последовательности: а) увеличение венозного возврата к сердцу, обусловленное констрикцией артериальных и особенно венозных сосудов в системе циркуляции, ведет к увеличению сердечного выброса; б) последнее, наряду с ростом общего периферического сопротивления сосудов, повышает системное АД; в) это, соответственно, ведет к увеличению давления в аорте и, следовательно, кровотока в коронарных сосудах; г) гомеометрическая регуляция сердца, основанная на последнем механизме, обеспечивает преодоление сердечным выбросом возросшего сопротивления в аорте и поддержание сердечного выброса на повышенном уровне; д) увеличение сократительной функции сердца вызывает рефлекторное снижение периферического сопротивления сосудов (одновременно с проявлением рефлекторных влияний на периферические сосуды с барорецепторов синокаротидных зон), что способствует уменьшению работы сердца, затрачиваемой на обеспечение необходимого кровотока и давления в капиллярах.

Следовательно, оба типа регуляции насосной функции сердца — гетеро- и гомеометрический — приводят в соответствие изменения тонуса сосудов в системе и величину кровотока в ней. Выделение изменения сосудистого тонуса в качестве исходного в приведенной цепи событий является условным, так как в замкнутой гемодинамической системе невозможно выделить регулируемую и регулирующие части: сосуды и сердце "регулируют" друг друга.

Увеличение количества циркулирующей крови в организме изменяет минутный объем крови, главным образом, вследствие повышения степени наполнения кровью сосудистой системы. Это вызывает усиление притока крови к сердцу, увеличение его кровенаполнения, повышение центрального венозного давления и, следовательно, интенсивности работы сердца. Изменение количества крови в организме влияет на величину минутного объема крови также путем изменения сопротивления притоку венозной крови к сердцу, которое находится в обратно пропорциональной зависимости от объема крови, притекающей к сердцу. Между объемом циркулирующей крови и величиной среднего системного давления существует прямая пропорциональная зависимость. Однако, повышение последнего, возникающее при остром увеличении объема крови, продолжается около 1 мин, после чего оно начинает снижаться и устанавливается на уровне, лишь немного превышающем норму. Если объем циркулирующей крови уменьшается, величина среднего давления падает и возникающий эффект в сердечно-сосудистой системе прямо противоположен повышению среднего давления при увеличении объема крови.

Возвращение величины среднего давления к исходному уровню является результатом включения компенсаторных механизмов. Известны три из них, которые выравнивают сдвиги, возникающие при изменении объема циркулирующей крови в сердечно-сосудистой системе: 1) рефлекторные компенсаторные механизмы; 2) непосредственные реакции сосудистой стенки; 3) нормализация объема крови в системе.

Рефлекторные механизмы связаны с изменением уровня системного артериального давления, обусловленным влиянием с барорецепторов сосудистых рефлексогенных зон. Однако, удельный вес этих механизмов сравнительно небольшой. В то же время при сильном кровотечении возникают другие очень мощные нервные влияния, которые могут привести к компенсаторным сдвигам этих реакций в результате ишемии центральной нервной системы. Показано, что снижение системного артериального давления ниже 55 мм рт.ст. вызывает изменения гемодинамики, которые в 6 раз превышают сдвиги, возникающие при максимальной стимуляции симпатической нервной системы через сосудистые рефлексогенные зоны. Таким образом, нервные влияния, возникающие при ишемии центральной нервной системы, могут играть чрезвычайно важную роль в качестве "последней линии обороны", предотвращающей резкое снижение минутного объема крови в терминальных состояниях организма после массивной кровопотери и значительного падения артериального давления.

Компенсаторные реакции самой сосудистой стенки возникают вследствие ее способности растягиваться при повышении давления крови и спадаться, когда давление крови снижается. В наибольшей мере этот эффект присущ венозным сосудам. Считается, что указанный механизм является более действенным, нежели нервный, особенно при сравнительно небольших изменениях давления крови. Главное различие этих механизмов состоит в том, что рефлекторные компенсаторные реакции включаются в действие через 4–5 с и достигают максимума через 30–40 с, в то время как расслабление самой сосудистой стенки, возникающее в ответ на усиление ее напряжения, лишь начинается в этот период, достигая максимума через минуты или десятки минут.

Нормализация объема крови в системе в случае ее изменений достигается следующим образом. После переливания больших объемов крови давление во всех сегментах сердечно-сосудистой системы, включая капилляры, повышается, что приводит к фильтрации жидкости через стенки капилляров в интерстициальные пространства и через капилляры клубочков почек в мочу. При этом величины системного давления, периферического сопротивления и минутного объема крови возвращаются к исходным значениям.

В случае кровопотери возникают противоположные сдвиги. При этом большое количество белка из межклеточной жидкости поступает через лимфатическую систему в сосудистое русло, повышая уровень белков плазмы крови. Кроме того, значительно возрастает количество белков, образующихся в печени, что также приводит к восстановлению уровня белков плазмы крови. Одновременно восстанавливается объем плазмы, компенсирующий сдвиги, возникающие вследствие кровопотери. Восстановление объема крови до нормы является медленным процессом, но тем не менее через 24–48 часов как у животных, так и у человека, объем крови становится нормальным, в результате нормализуется и гемодинамика.

Следует особо подчеркнуть, что ряд параметров системной гемодинамики или их взаимоотношений у человека в настоящее время практически невозможно исследовать, особенно в динамике развития реакций в сердечно-сосудистой системе. Это связано с тем, что человек не может быть объектом экспериментирования, а число датчиков для регистрации величин указанных параметров, даже в условиях торакальной хирургии, явно недостаточно для выяснения этих вопросов, и тем более невозможно в условиях нормального функционирования системы. Поэтому изучение всего комплекса параметров системной гемодинамики возможно в настоящее время только у животных.

В результате сложнейших технических подходов, использования специальных датчиков, применения физических, математических и кибернетических приемов сегодня можно представить изменения параметров системной гемодинамики количественно, в динамике развития процесса у одного и того же животного (рис.7.20). При этом видно, что однократное внутривенное введение норадреналина вызывает значительное повышение артериального давления, не со-

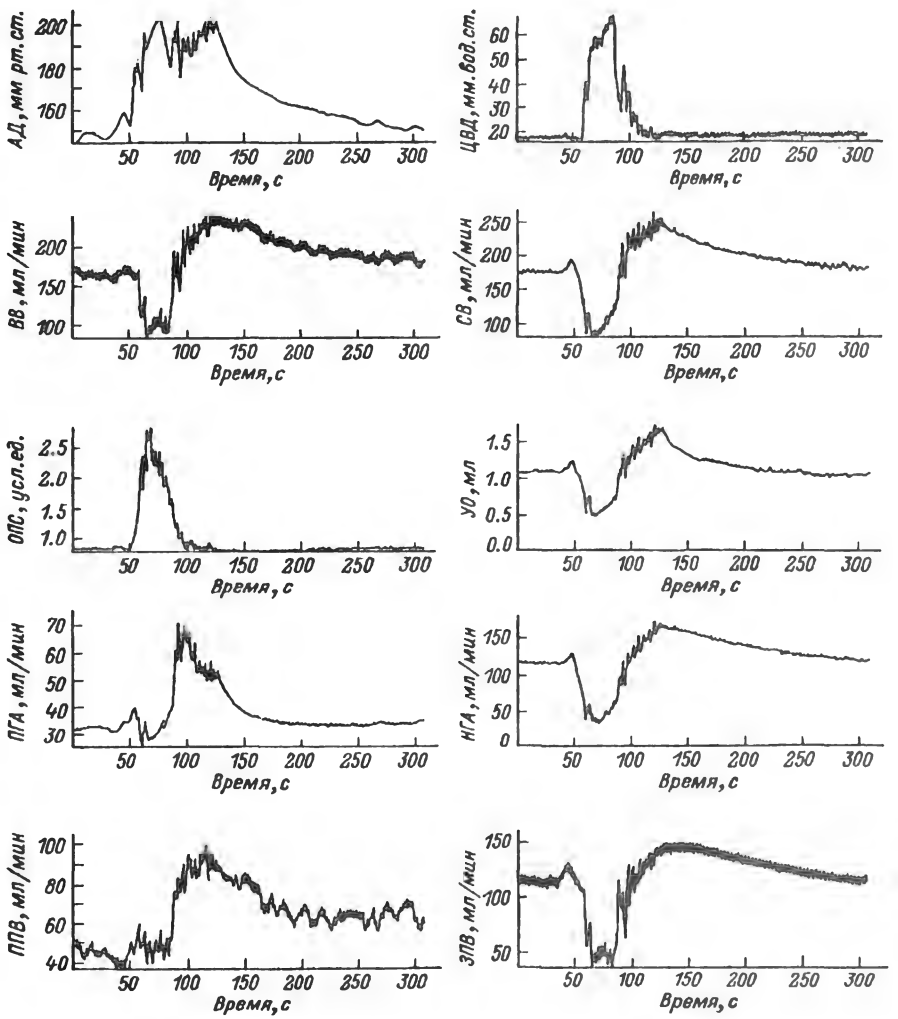



**Рис.7.20.** Соотношение параметров системной гемодинамики при внутривенном введении норадреналина (10 мкг/кг).
АД — артериальное давление, ВВ — суммарный венозный возврат, ОПС — общее периферическое сопротивление, ПГА — кровоток по плече-головной артерии, ППВ — кровоток по передней полой вене, ЦВД — центральное венозное давление, СВ — сердечный выброс, УО — ударный объем сердца, НГА — кровоток по грудной аорте, ЗПВ — кровоток по задней полой вене.

ответствующее ему по длительности — кратковременное повышение общего периферического сопротивления и соответствующее ему увеличение центрального венозного давления. Сердечный выброс и ударный объем сердца при этом в момент повышения периферичес-

кого сопротивления снижаются, а затем — резко возрастают, соответствуя во второй фазе сдвигам артериального давления. Кровоток в плечеголовной и грудной аорте изменяется соответственно сердечному выбросу, хотя в последней эти сдвиги более выражены (очевидно, в связи с высоким исходным кровотоком). Венозный возврат крови к сердцу, естественно, соответствует по фазам сердечному выбросу, однако в передней полой вене он увеличивается, а в задней — вначале снижается, потом несколько возрастает. Вот эти сложные, взаимоподкрепленные сдвиги параметров системной гемодинамики и обуславливают повышение ее интегрального показателя — артериального давления.

Изучение соотношения венозного возврата и сердечного выброса, определяемого с помощью высокочувствительных электромагнитных датчиков, при применении прессорных вазоактивных веществ (адреналин, норадреналин, ангиотензин) показало, что при качественно единообразном изменении венозного возврата, который в этих случаях, как правило, увеличивался, характер сдвигов сердечного выброса варьировал: он мог как увеличиваться, так и уменьшаться. Различная направленность изменений сердечного выброса характерна была для применения адреналина и норадреналина, ангиотензин же вызывал только его увеличение.

Как при однонаправленных, так и при разнонаправленных изменениях сердечного выброса и венозного возврата имели место два основных варианта различий между величинами сдвигов этих параметров: дефицит величины выброса по сравнению с величиной притока крови к сердцу по полым венам и избыток сердечного выброса над величиной венозного возврата.

Первый вариант различий между этими параметрами (дефицит сердечного выброса) мог быть обусловлен одним из четырех факторов (либо их комбинацией): 1) депонированием крови в малом круге кровообращения, 2) увеличением конечнодиастолического объема левого желудочка, 3) увеличением доли коронарного кровотока, 4) шунтированием кровотока через бронхиальные сосуды из малого круга кровообращения в большой. Участием этих же факторов, но действующих в противоположном направлении, можно объяснить второй вариант различий (преобладание величины сердечного выброса над венозным возвратом). Удельный вес каждого из указанных факторов в дисбалансе сердечного выброса и венозного возврата во время осуществления сердечно-сосудистых реакций пока остается неизвестен. Однако, на основании данных о депонирующей функции сосудов малого круга кровообращения можно полагать, что наибольший удельный вес при этом имеют сдвиги гемодинамики малого круга. Поэтому первый вариант различий между сердечным выбросом и венозным возвратом можно считать обусловленным депонированием крови в малом круге, а второй — дополнительным выбросом крови из малого в большой круг кровообращения. Это тем не менее не исключает участия в гемодинамических сдвигах и других указанных факторов.

## 7.2. Общие закономерности органного кровообращения.

**Функционирование органных сосудов.** Изучение специфики и закономерностей органного кровообращения, начатое в 50-х годах XX века, связано с двумя основными моментами — разработкой методов, позволяющих количественно оценивать кровоток и сопротивление в сосудах изучаемого органа, и изменением представлений о роли нервного фактора в регуляции *тонуса сосудов*. Под тонусом любого органа, ткани или клетки понимают состояние длительно поддерживаемого возбуждения, выражающегося специфической для этого образования деятельностью, без развития утомления.

В силу традиционно сложившегося направления исследований о нервной регуляции кровообращения долгое время считалось, что сосудистый тонус в норме создается, благодаря констрикторным влияниям симпатических сосудосуживающих нервов. Эта нейрогенная теория сосудистого тонуса позволяла рассматривать все изменения органного кровообращения как отражение иннервационных отношений, управляющих кровообращением в целом. В настоящее время при возможности получать количественную характеристику органных вазомоторных реакций не вызывает сомнений, что сосудистый тонус создается в своей основе периферическими механизмами, а нервные импульсы корригируют его, обеспечивая перераспределение крови между различными сосудистыми областями.

*Регионарное кровообращение* — термин, принятый для характеристики движения крови в органах и системе органов, относящихся к одной области тела (региону). В принципе термины "органное кровообращение" и "регионарное кровообращение" не соответствуют сути понятия, поскольку в системе существует только одно сердце, а эта, открытая Гарвеем, циркуляция крови в замкнутой системе и есть кровообращение, т.е. круговорот крови в процессе ее движения. На уровне органа или региона могут быть определены такие параметры, как кровоснабжение; давление в артерии, капилляре, венуле; сопротивление кровотоку в различных отделах органного сосудистого русла; величина объемного кровотока; объем крови в органе и т.д. Именно эти параметры, характеризующие движение крови по сосудам органа, и подразумеваются, когда используют термин *"органное кровообращение"*.

Как явствует из формулы Пуазейля, скорость кровотока в сосудах определяется (помимо нервных и гуморальных влияний) соотношением пяти местных факторов, упомянутого в начале главы, градиента давления, который зависит от: 1) артериального давления, 2) венозного давления; рассмотренного выше сопротивления сосудов, которое зависит от: 3) радиуса сосуда, 4) длины сосуда, 5) вязкости крови.

Повышение *артериального давления* ведет к увеличению градиента давления и, следовательно, к увеличению кровотока в сосудах. Снижение артериального давления вызывает противоположные по знаку изменения кровотока.

Повышение ***венозного давления*** влечет за собой уменьшение градиента давления, в результате чего кровоток уменьшается. При снижении венозного давления градиент давления увеличится, что будет способствовать увеличению кровотока.

Изменения ***радиуса сосудов*** могут происходить активно и пассивно. Всякие изменения радиуса сосуда, которые возникают не в результате изменений сократительной активности их гладких мышц, являются пассивными. Последние могут быть следствием как интраваскулярных, так и экстраваскулярных факторов.

***Интраваскулярным фактором***, вызывающим в организме пассивные изменения просвета сосуда, является внутрисосудистое давление. Повышение артериального давления вызывает пассивное расширение просвета сосудов, которое может даже нивелировать активную констрикторную реакцию артериол в случае их малой выраженности. Аналогичные пассивные реакции могут возникать в венах при изменении венозного давления.

***Экстраваскулярные факторы***, способные вызвать пассивные изменения просвета сосудов, присущи не всем сосудистым областям и зависят от специфической функции органа. Так, сосуды сердца могут пассивно изменить свой просвет в результате: а) изменений частоты сердечных сокращений, б) степени напряжения сердечной мышцы при ее сокращениях, в) изменений внутрижелудочкового давления. Бронхомоторные реакции влияют на просвет легочных сосудов, а двигательная или тоническая активность отделов желудочно-кишечного тракта или скелетной мускулатуры изменит просвет сосудов этих областей. Следовательно, степень сжатия сосудов внесосудистыми элементами может определять величину их просвета.

***Активными реакциями*** сосудов являются те, которые возникают в результате сокращения гладкой мускулатуры стенки сосуда. Этот механизм характерен, в основном, для артериол, хотя макро- и микроскопические мышечные сосуды также способны оказывать влияние на кровоток путем активной констрикции или дилатации.

Имеется много стимулов, которые вызывают активные изменения просвета сосудов. К их числу относятся, прежде всего, физические, нервные и химические влияния.

Одним из физических факторов является *внутрисосудистое давление*, изменения которого сказываются на степени напряжения (сокращения) гладкой мускулатуры сосудов. Так, повышение внутрисосудистого давления влечет за собой увеличение сокращения гладких мышц сосудов, и, наоборот, его снижение вызывает уменьшение напряжения сосудистых мышц (эффект Остроумова–Бейлисса). Этот механизм обеспечивает, по крайней мере частично, ауторегуляцию кровотока в сосудах.

Под ***ауторегуляцией кровотока*** понимают тенденцию к сохранению его величины в органных сосудах. Не следует, конечно, понимать, что при значительных колебаниях артериального давления (от 70 до 200 мм рт.ст.) органный кровоток сохраняется постоянным. Речь идет о том, что указанные сдвиги артериального давления вызывают меньшие изменения кровотока, чем они могли бы быть в пассивно-эластической трубке.

Ауторегуляция кровотока высокоэффективна в сосудах почек и мозга (изменения давления в этих сосудах почти не вызывают сдвигов кровотока), несколько меньше — в сосудах кишечника, умеренно эффективна — в миокарде, относительно не эффективна — в сосудах скелетных мышц и весьма слабо эффективна — в легких (табл.7.4). Регуляция указанного эффекта осуществляется местными механизмами в результате изменений просвета сосудов, а не вязкости крови.

Существует несколько теорий, объясняющих механизм ауторегуляции кровотока: а) *миогенная*, признающая за основу передачу возбуждения по гладкомышечным клеткам; б) *нейрогенная*, предполагающая взаимодействие между гладкомышечными клетками и рецепторами в сосудистой стенке, чувствительными к изменению внутрисосудистого давления; в) *теория тканевого давления*, основывающаяся на данных о сдвигах капиллярной фильтрации жидкости при изменении давления в сосуде; г) *обменная теория*, предполагающая зависимость степени сокращения гладких мышц сосудов от обменных процессов (сосудоактивных веществ, выделяющихся в кровоток в процессе метаболизма).

Близким к эффекту ауторегуляции кровотока является *вено–артериальный эффект*, который проявляется в виде активной реакции артериолярных сосудов органа в ответ на изменения давления в его венозных сосудах. Этот эффект также осуществляется местными механизмами и наиболее выражен в сосудах кишечника и почек.

Физическим фактором, также способным изменять просвет сосудов, является *температура*. На повышение температуры крови сосуды внутренних органов отвечают расширением, но на повышение температуры окружающей среды — сужением, хотя сосуды кожи при этом расширяются.

*Длина сосуда* в большинстве регионов относительно постоянна, из–за чего этому фактору уделяется сравнительно мало внимания. Однако в органах, выполняющих периодическую или ритмическую деятельность (легкие, сердце, желудочно–кишечный тракт), длина сосуда может играть роль в изменениях сопротивления сосудов и кровотока в них. Так, например, увеличение объема легких (на вдохе) вызывает повышение сопротивления легочных сосудов как в результате их сужения, так и удлинения. Следовательно, изменения длины сосуда могут способствовать дыхательным вариациям легочного кровотока.

*Вязкость крови* также влияет на кровоток в сосудах. При высоком показателе гематокрита сопротивление кровотоку может быть значительным.

Сосуды, лишенные нервных и гуморальных влияний, как оказалось, сохраняют (хотя и в меньшей мере) способность оказывать сопротивление кровотоку. Денервация сосудов скелетных мышц, например, увеличивает кровоток в них примерно в два раза, но последующее введение ацетилхолина в кровоток этой сосудистой области может вызвать дальнейшее десятикратное увеличение в ней кровотока, свидетельствующее о сохраняющейся в этом случае спо-

**Таблица 7.4** Регионарные особенности ауторегуляции кровотока и постокклюзионной (реактивной) гиперемии.

| Регион | Ауторегуляция (стабилизация) кровотока при изменениях артериального давления | Реактивная гиперемия | | |
|---|---|---|---|---|
| | | пороговая длительность окклюзии | максимальная кратность увеличения кровотока | основной фактор |
| Мозг | Хорошо выражена, $Д_c \approx 80 \div 160$ | 3-5 с | 1.5-2 | Механизм реагирования на растяжение. |
| Миокард | Хорошо выражена, $Д_c \approx 75 \div 140$ | 2-20 с | 2-3 | Аденозин, ионы калия и др. |
| Скелетные мышцы | Выражена при высоком исходном тонусе сосудов, $Д_c \approx 50 \div 100$. | 1-2 с | 1.5-4 | Механизм реагирования на растяжение, метаболические факторы, недостаток $O_2$. |
| Кишечник | По общему кровотоку не столь четко выражена. В слизистой выражена полнее, $Д_c \approx 40 \div 125$. | 30-120 с | 1.5-2 | Метаболиты. Местные гормоны. |
| Печень | Не обнаружена. | Не изучена | Слабо выражена. Гиперемия — вторая фаза реакции на окклюзию артерии. | Простагландины. |
| Кожа | ? | 0.5-6 мин | 1.5-4 | Метаболиты. |

**Примечание:** $Д_c$ — диапазон величин артериального давления (мм рт.ст.), в котором стабилизируется кровоток.

собности сосудов к вазодилатации. Для обозначения этой особенности денервированных сосудов оказывать сопротивление кровотоку введено понятие *"базальный" тонус сосудов*.

Базальный тонус сосудов определяется структурными и миогенными факторами. Структурная часть его создается жесткой сосудистой "сумкой", образованной коллагеновыми волокнами, которая определяет сопротивление сосудов, если активность их гладких мышц полностью исключена. Миогенная часть базального тонуса обеспечивается напряжением гладких мышц сосудов в ответ на растягивающее усилие артериального давления.

Следовательно, изменения сопротивления сосудов под влиянием нервных или гуморальных факторов наслаиваются на базальный тонус, который для определенной сосудистой области более или менее постоянен. Если нервные и гуморальные влияния отсутствуют, а нейрогенный компонент сопротивления сосудов равен нулю, сопротивление их кровотоку определяется базальным тонусом.

Поскольку одной из биофизических особенностей сосудов является их способность к растяжению, то при активной констрикторной реакции сосудов изменения их просвета находятся в зависимости от противоположно направленных влияний: сокращающихся гладких мышц сосудов, которые уменьшают их просвет, и повышенного давления в сосудах, которое их растягивает. Растяжимость сосудов различных органов значительно отличается. При повышении артериального давления только на 10 мм рт.ст. (со 110 до 120 мм рт.ст.) кровоток в сосудах кишечника увеличивается на 5 мл/мин, а в сосудах миокарда в 8 раз больше — на 40 мл/мин.

На величине реакций сосудов могут сказываться и различия их исходного просвета. При этом обращено внимание на отношение толщины стенки сосуда к его просвету. Считается, что чем выше указанное отношение (стенка/просвет), т.е. чем больше массы стенки находится внутри "линии силы" укорочения гладких мышц, тем более выражено сужение просвета сосудов. В этом случае при одной и той же величине сокращения гладких мышц в артериальных и венозных сосудах уменьшение просвета всегда будет более выражено в артериальных сосудах, так как структурные "возможности" уменьшения просвета в большей степени присущи сосудам с высоким отношением стенка/просвет. На этой основе строится одна из теорий развития гипертонической болезни у человека.

Изменения *трансмурального давления* (разность внутри- и внесосудистого давлений) влияют на просвет кровеносных сосудов и следовательно, на их сопротивление кровотоку и содержание в них крови, что особенно сказывается в венозном отделе, где растяжимость сосудов велика и значительные изменения объема содержащейся в них крови могут иметь место при небольших сдвигах давления. Поэтому изменения просвета венозных сосудов будут вызывать соответствующие изменения трансмурального давления, что может привести к *пассивно-эластической отдаче* крови из этой области.

Следовательно, выброс крови из вен, возникающий при усилении импульсации в вазомоторных нервах, может быть обусловлен как активным сокращением гладкомышечных клеток венозных сосудов, так и их пассивно-эластической отдачей. Относительная величина пассивного выброса крови в этой ситуации будет зависеть от исходного давления в венах. Если исходное давление в них низкое, дальнейшее его уменьшение может вызвать спадение вен, ведущее к весьма выраженному пассивному выбросу крови. Нейрогенная констрикция вен в этой ситуации не вызовет сколько-нибудь значительного выброса из них крови и в результате может быть сделано ошибочное заключение, что нервная регуляция этого отдела незначительна. Напротив, если исходное трансмуральное давление в венах высокое, то уменьшение этого давления не поведет к спадению вен и пассивно-эластическая их отдача будет минимальной. В этом случае активная констрикция вен вызовет значительно больший выброс крови и покажет истинное значение нейрогенной регуляции венозных сосудов.

Доказано, что пассивный компонент мобилизации крови из вен при низком давлении в них очень выражен, но становится весьма малым при давлении 5–10 мм рт.ст. В этом случае вены имеют циркулярную форму и выброс крови из них при нейрогенных влияниях обусловлен активными реакциями указанных сосудов. Однако, при подъеме венозного давления выше 20 мм рт.ст. величина активного выброса крови вновь уменьшается, что является следствием "перенапряжения" гладкомышечных элементов венозных стенок.

Необходимо, однако, отметить, что величины давлений, при которых преобладает активный или пассивный выброс крови из вен, получены в исследованиях на животных (кошках), у которых гидростатическая нагрузка венозного отдела (в силу положения тела и размеров животного) редко превышает 10–15 мм рт.ст. Для человека свойственны, по-видимому, другие особенности, поскольку большинство его вен расположены по вертикальной оси тела и подвержены, поэтому, более высокой гидростатической нагрузке.

Во время спокойного стояния человека объем вен, расположенных ниже уровня сердца, увеличивается примерно на 500 мл и даже больше, если расширены ножные вены. Именно это может быть причиной головокружения или даже обморока при продолжительном стоянии, особенно в тех случаях, когда при высокой температуре окружающей среды имеет место расширение сосудов кожи. Недостаточность венозного возврата при этом обусловлена не тем, что "кровь должна подниматься вверх", а повышенным трансмуральным давлением и обусловленным этим растяжением вен, а также застоем в них крови. Гидростатическое давление в венах тыльной поверхности стопы в этом случае может достигать 80–100 мм рт.ст.

Однако, уже первый шаг создает наружное давление скелетных мышц на их вены, и кровь устремляется к сердцу, так как клапаны вен препятствуют обратному току крови. Это приводит к опорожнению вен в скелетных мышцах конечностей и снижению в них венозного давления, которое возвращается к первоначальному уровню со скоростью, зависящей от кровотока в этой конечности. В результате одиночного мышечного сокращения изгоняется почти 100% венозной крови икроножной мышцы и только 20% крови бедра, а при ритмических упражнениях опорожнение вен этой мышцы происходит на 65%, а бедра — на 15%.

Растяжение вен органов брюшной полости в положении стоя сводится к минимуму в результате того, что при переходе в вертикальное положение давление внутри брюшной полости повышается.

К числу основных феноменов, присущих органному кровообращению, помимо ауторегуляции кровотока, зависимости реакций сосудов от их исходного тонуса, от силы раздражителя, относятся функциональная (рабочая) гиперемия, а также реактивная (постокклюзионная) гиперемия. Эти феномены свойственны регионарному кровообращению во всех областях.

***Рабочая*** (или функциональная) ***гиперемия*** — увеличение органного кровотока, сопровождающее усиление функциональной активности органа. Показано возрастание кровотока и кровенаполнения в со-

кращающейся скелетной мышце; саливация также сопровождается резким увеличением кровотока по расширенным сосудам слюнной железы. Известна гиперемия поджелудочной железы в момент пищеварения, а также кишечной стенки в период усиления моторики и секреции. Увеличение сократительной активности миокарда ведет к росту коронарного кровотока, активация зон головного мозга сопровождается усилением их кровоснабжения, усиленное кровоснабжение ткани почки регистрируется при увеличении натрийуреза.

***Реактивная*** (или постокклюзионная) ***гиперемия*** — увеличение кровотока в сосудах органа после временного прекращения кровотока. Она проявляется на изолированных скелетных мышцах и в конечности человека и животных, хорошо выражена в почке и в головном мозге, имеет место в коже и кишечнике.

Установлена связь изменений кровотока в органе с химическим составом среды, окружающей внутриорганные сосуды. Выражением этой связи являются местные вазодилататорные реакции в ответ на искусственное введение в сосуды продуктов тканевого обмена ($CO_2$, лактат) и веществ, изменения концентрации которых в межклеточной среде сопутствуют сдвигам функции клеток (ионы, аденозин и др.). Отмечена органная специфичность этих реакций: особая активность $CO_2$, ионов K в церебральных сосудах, аденозина — в коронарных.

Известны качественные и количественные различия сосудистых реакций органов на раздражения разной силы.

***Ауторегуляторная реакция*** на понижение давления, в принципе, напоминает "реактивную" гиперемию, вызываемую временной окклюзией артерии. В соответствии с этим, данные табл.7.4 свидетельствуют, что наиболее кратковременные пороговые окклюзии артерий регистрируются в тех же самых регионах, где эффективна ауторегуляция. Постокклюзионное увеличение кровотока бывает существенно более слабым (в печени) или требует более длительной ишемизации (в коже), т.е. оказывается слабее там, где не обнаружена ауторегуляция.

***Функциональная гиперемия*** органов является веским доказательством основного постулата физиологии кровообращения, согласно которому регуляция кровообращения необходима для осуществления нутритивной функции движения крови по сосудам. Табл.7.5 суммирует основные представления о функциональной гиперемии и показывает, что усиление деятельности практически каждого органа сопровождается увеличением кровотока по его сосудам.

В большей части сосудистых регионов (миокард, скелетные мышцы, кишечник, пищеварительные железы) функциональная гиперемия выявляется как существенное увеличение общего кровотока (максимально до 4–10-кратного) при усилении функции органа.

К этой группе относится и мозг, хотя общее увеличение его кровоснабжения при усилении активности "всего мозга" не установлено, локальный кровоток в зонах повышенной нейрональной активности существенно возрастает. Функциональная гиперемия не обнаружена в печени — главном химическом реакторе тела. Воз-

**Таблица 7.5** Регионарные особенности функциональной гиперемии

| Орган | Показатель усиления функциональной активности | Изменение кровотока | Основной фактор (факторы) механизма |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Мозг | Локальная нейрональная активация мозговых зон. | Локальное увеличение на 20-60%. | Начальный "быстрый" фактор (нервный или химический: калий, аденозин и др.). |
| | Общая активация коры. | В коре увеличение в 1.5-2 раза. | Последующий "медленный" фактор ($PCO_2$, pH и др.). |
| | Судороги. | В коре увеличение в 2-3 раза. | |
| Миокард | Увеличение частоты и силы сокращений сердца. | Увеличение до 6-кратного. | Аденозин, гиперосмия, ионы калия и др. Гистомеханические влияния. |
| Скелетные мышцы | Сокращения мышечных волокон. | Увеличение до 10-кратного в двух режимах | Ионы калия, водорода. Гистомеханические влияния. |
| Кишечник | Усиление секреции, моторики и всасывания. | Увеличение до 2-4 кратного. | $PO_2$, метаболиты, интестинальные гормоны, серотонин, местный рефлекс. |
| Поджелудочная железа | Усиление экзосекреции. | Увеличение. | Метаболиты, интестинальные гормоны, кинины. |
| Слюнные железы | Усиление слюноотделения. | Увеличение до 5-кратного. | Влияние импульсации парасимпатических волокон, кинины, гистомеханические влияния. |
| Печень | Усиление обменных реакций. | Локальное увеличение (?). | Мало исследовано. |
| Почка | Увеличение реабсорбции натрия. | Увеличение до 2-кратного. | Брадикинин, гиперосмия. |
| Селезенка | Стимуляция эритропоза. | Увеличение. | Аденозин. |
| Кость | Ритмическая деформация кости. | Увеличение до 2-кратного. | Механические влияния. |
| Жир | Нейрогенное усиление липолиза через циклический АМФ. | Увеличение. | Аденозин, адренергические влияния. |
| Кожа | Повышение температуры, УФ-облучение, механическая стимуляция. | Увеличение до 5-кратного. | Уменьшение констрикторной импульсации, метаболиты, активные вещества из дегранулированных тучных клеток, ослабление чувствительности к симпатической импульсации. |

можно, это связано с тем, что печень не бывает в функциональном "покое", а возможно — с тем, что она и без того обильно снабжается кровью руслом печеночной артерии и воротной вены. Во всяком случае, в другом химически активном "органе" — жировой ткани — функциональная гиперемия выражена.

Имеется функциональная гиперемия также и в почке, работающей "безостановочно", где кровоснабжение коррелирует со скоростью реабсорбции натрия, хотя диапазон изменений кровотока невелик. Применительно к коже понятие функциональная гиперемия не используется, хотя обусловленные ею изменения кровоснабжения происходят здесь постоянно. Основная функция теплообмена организма со средой обеспечивается кровоснабжением кожи, но и другие (не только нагревание) виды стимуляции кожи (ультрафиолетовое облучение, механические воздействия) обязательно сопровождаются гиперемией.

Таблица 7.5 показывает также, что все известные механизмы регуляции регионарного кровотока (нервные, гуморальные, местные) могут быть причастны и к механизмам функциональных гиперемий, причем, в разной комбинации для различных органов. Отсюда следует и органная специфичность проявлений этих реакций.

**Нервные и гуморальные влияния на органные сосуды.** Клод Бернар в 1851 г. показал, что односторонняя перерезка шейного симпатического нерва у кролика вызывает ипсилатеральную вазодилатацию кожи головы и уха, что явилось первым доказательством того, что вазоконстрикторные нервы тонически активны и постоянно несут импульсы центрального происхождения, которые и определяют нейрогенный компонент сопротивления сосудов.

В настоящее время не возникает сомнений, что нейрогенное сужение сосудов осуществляется путем возбуждения адренергических волокон, которые действуют на гладкие мышцы сосудов путем высвобождения в области нервных окончаний медиатора адреналина. В отношении механизмов дилатации сосудов вопрос значительно сложнее. Известно, что симпатические нервные волокна действуют на гладкие мышцы сосудов путем снижения их тонуса, но нет доказательств, что эти волокна обладают тонической активностью.

Парасимпатические вазодилататорные волокна холинергической природы доказаны для группы волокон сакрального отдела, идущих в составе n.pelvicus. Отсутствуют доказательства наличия в блуждающих нервах сосудорасширяющих волокон для органов брюшной полости.

Доказано, что симпатические вазодилататорные нервные волокна скелетных мышц являются холинергическими. Описан внутрицентральный путь этих волокон, начинающийся в моторной зоне коры мозга. Тот факт, что эти волокна могут возбуждаться при стимуляции двигательной области коры мозга, позволяет предположить, что они вовлекаются в системную реакцию, способствующую увеличению кровотока в скелетных мышцах в начале их работы. Гипоталамическое представительство этой системы волокон указывает на их участие в эмоциональных реакциях организма.

Возможность существования "дилататорного" центра с особой системой "дилататорных" волокон не допускается. Вазомоторные сдвиги бульбоспинального уровня осуществляются исключительно путем изменения числа возбужденных констрикторных волокон и частоты их разрядов, т.е. сосудодвигательные эффекты возникают только путем возбуждения или торможения констрикторных волокон симпатических нервов.

Адренергические волокна при электрической стимуляции могут передавать импульсацию с частотой 80–100 в с. Однако, специальная регистрация потенциалов действия с одиночных вазоконстрикторных волокон показала, что в физиологическом покое частота импульсов в них составляет 1–3 в с и может увеличиваться при прессорном рефлексе только до 12–15 имп/с.

Максимальные реакции артериальных и венозных сосудов проявляются при различной частоте электрической стимуляции адренергических нервов. Так, максимальные величины констрикторных реакций артериальных сосудов скелетных мышц отмечены при частоте 16 имп/с, а наибольшие по величине констрикторные реакции вен этой же области возникают при частоте 6–8 имп/с. В то же время максимальные реакции артериальных и венозных сосудов кишечника отмечены при частоте 4–6 имп/с.

Из сказанного ясно, что практически весь диапазон величин сосудистых реакций, который можно получить при электрической стимуляции нервов, соответствует увеличению частоты импульсов всего лишь на 1–12 в с, и что вегетативная нервная система в норме функционирует при частоте разрядов, значительно меньшей 10 имп/с.

Устранение "фоновой" адренергической вазомоторной активности (путем денервации) приводит к уменьшению сопротивления сосудов кожи, кишечника, скелетных мышц, миокарда и мозга. Для сосудов почки подобный эффект отрицается; для сосудов скелетных мышц подчеркивается его нестойкость; для сосудов сердца и мозга указывается слабая количественная выраженность. Вместе с тем, во всех названных органах (кроме почки) другими способами (например, введением ацетилхолина) можно вызвать интенсивную 3–20-кратную (табл.7.6) стойкую вазодилатацию. Таким образом, общей закономерностью регионарных сосудистых реакций является развитие дилататорного эффекта при денервации сосудистой зоны, однако эта реакция невелика в сравнении с потенциальной способностью регионарных сосудов к расширению.

Электрическая стимуляция соответствующих симпатических волокон приводит к достаточно сильному повышению сопротивления сосудов скелетных мышц, кишечника, селезенки, кожи, печени, почки, жира; эффект выражен слабее в сосудах мозга, сердца. В сердце и почке этой вазоконстрикции противостоят местные вазодилататорные влияния, опосредованные активацией функций основных или специальных клеток ткани одновременно запускаемые нейрогенным адренергическим механизмом. В результате такой суперпозиции двух механизмов выявление адренергической нейрогенной вазоконстрикции в сердце и почке составляет более сложную, чем

для других органов, задачу. Общая закономерность все же состоит в том, что во всех органах стимуляция симпатических адренергических волокон вызывает активацию гладких мышц сосудов, иногда маскируемую одновременными или вторичными тормозными эффектами.

**Таблица 7.6** Максимальное увеличение кровотока в сосудах разных органов.

| Орган | Исходный кровоток, (мл.мин$^{-1}$ х (100 г)$^{-1}$ | Кратность увеличения кровотока при максимальной вазодилатации |
|---|---|---|
| Почки | 400 | 1.2 |
| Миокард | 70 | 6.0 |
| Мозг | 55 | 2.8 |
| Слюнная железа | 40 | 12.0 |
| Кишечник | 30 | 8.0 |
| Печень | 25 | 6.0 |
| Кожа | 10 | 17.5 |
| Жир | 10 | 3.8 |
| Скелетная мышца | 6 | 24.0 |

При рефлекторном возбуждении симпатических нервных волокон, как правило, имеет место повышение сопротивления сосудов всех изученных областей (рис.7.21). При торможении симпатической нервной системы (рефлексы с полостей сердца, депрессорный синокаротидный рефлекс) наблюдается обратный эффект. Различия между рефлекторными вазомоторными реакциями органов, в основном, количественные, качественные — обнаруживаются значительно реже. Одновременная параллельная регистрация сопротивления в различных сосудистых областях свидетельствует о качественно однозначном характере активных реакций сосудов при нервных влияниях.

Учитывая небольшую величину рефлекторных констрикторных реакций сосудов сердца и мозга, можно полагать, что в естественных условиях кровоснабжения этих органов симпатические вазоконстрикторные влияния на них нивелируются метаболическими и общими гемодинамическими факторами, в результате чего, конечным эффектом может быть расширение сосудов сердца и мозга. Этот суммарный дилататорный эффект обусловлен сложным комплексом влияний на указанные сосуды, и не только нейрогенных.

Церебральный и коронарный отделы сосудистой системы обеспечивают обмен веществ в жизненно важных органах, поэтому слабость

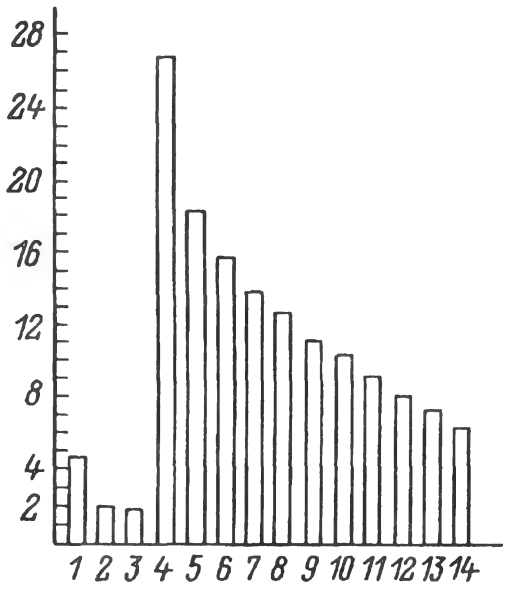



**Рис.7.21.** Величины изменений сопротивления сосудов (активные реакции) в различных областях системы кровообращения при прессорном рефлексе у кошки.
По оси ординат — изменения сопротивления в процентах к исходному; по оси абсцисс:
1 — коронарные сосуды,
2 —мозговые, 3 — легочные, 4 — таза и задних конечностей,
5 —задней конечности,
6 — обеих задних конечностей,
7 — мышц таза, 8 — почки,
9 — толстой кишки, 10 — селезенки, 11 — передней конечности, 12 — желудка,
13 — подвздошной кишки,
14 — печени.

вазоконстрикторных рефлексов в этих органах обычно интерпретируют, имея в виду, что преобладание симпатических констрикторных влияний на сосуды мозга и сердца биологически нецелесообразно, так как это уменьшает их кровоснабжение. Сосуды легких, выполняющих дыхательную функцию, направленную на обеспечение кислородом органов и тканей и выведение из них углекислоты, т.е. функцию, жизненная важность которой бесспорна, на том же основании "не должны" подвергаться выраженным констрикторным влияниям симпатической нервной системы. Это вело бы к нарушению соответствия их основному функциональному значению. Специфическое строение легочных сосудов и, по-видимому, из-за этого их слабое реагирование на нервные влияния может истолковываться и в качестве залога успешного обеспечения кислородного запроса организма. Можно было бы распространить такое рассуждение на печень и почки, функционирование которых определяет жизненность организма менее "экстренно", но не менее ответственно.

В то же время при вазомоторных рефлексах сужение сосудов скелетных мышц и органов брюшной полости значительно больше, чем рефлекторные реакции сосудов сердца, мозга и легких (рис.7.21). Аналогичная величина вазоконстрикторных реакций в скелетных мышцах больше, чем в чревной области, а увеличение сопротивления сосудов задних конечностей больше, чем сосудов передних конечностей.

Причинами неодинаковой выраженности нейрогенных реакций отдельных сосудистых зон могут быть: различная степень симпатической иннервированности; количество, распределение в тканях и сосудах и чувствительность $\alpha$- и $\beta$-адренорецепторов; местные фак-

торы (особенно метаболиты); биофизические особенности сосудов; неодинаковая интенсивность импульсов к различным сосудистым областям.

Не только количественная, но и качественная органная специфичность установлена для реакций аккумулирующих сосудов. При прессорном синокаротидном барорефлексе, например, регионарные сосудистые бассейны селезенки и кишечника в одинаковой мере уменьшают емкость аккумулирующих сосудов. Однако, это достигается тем, что регуляторная структура данных реакций значительно различается: вены тонкого кишечника почти полностью реализуют свои эффекторные возможности, тогда как вены селезенки (и скелетных мышц) еще сохраняют 75–90% своей максимальной способности к констрикции.

Итак, при прессорных рефлексах наибольшие изменения сопротивления сосудов отмечены в скелетных мышцах и меньшие — в органах спланхнической области. Изменения емкости сосудов в этих условиях обратны: максимальные в органах спланхнической области и меньшие — в скелетных мышцах.

Применение катехоламинов показывает, что во всех органах активация $\alpha$-адренорецепторов сопровождается констрикцией артерий и вен. Активация $\beta$-адренорецепторов (обычно связь их с симпатическими волокнами существенно менее тесная, чем у $\alpha$-адренорецепторов) приводит к вазодилатации; для кровеносных сосудов некоторых органов $\beta$-адренорецепция не обнаружена. Следовательно, в качественном отношении регионарные адренергические изменения сопротивления кровеносных сосудов первично однотипны.

Большое количество химических веществ вызывает активные изменения просвета сосудов. Концентрация этих веществ определяет выраженность вазомоторных реакций. Небольшое увеличение концентрации ионов калия в крови вызывает дилатацию сосудов, а при более высоком уровне — они суживаются, ионы кальция вызывают артериальную констрикцию, ионы натрия и магния — являются дилататорами, равно как ионы ртути и кадмия. Ацетаты и цитраты также являются активными вазодилататорами, значительно меньшим эффектом обладают хлориды, бифосфаты, сульфаты, лактаты, нитраты, бикарбонаты. Ионы соляной, азотной и других кислот вызывают обычно расширение сосудов. Прямое действие адреналина и норадреналина на сосуды вызывает, преимущественно, их констрикцию, а гистамина, ацетилхолина, АДФ и АТФ — дилатацию. Ангиотензин и вазопрессин — сильные местные констрикторы сосудов. Влияние же серотонина на сосуды находится в зависимости от их исходного тонуса: если последний высок — серотонин расширяет сосуды и, наоборот, при низком тонусе — действует сосудосуживающе. Кислород может быть высокоактивным в органах с интенсивным обменом веществ (мозг, сердце) и значительно меньшее действие оказывать на другие сосудистые области (например, конечности). То же относится и к углекислоте. Снижение концентрации кислорода в крови и, соответственно, увеличение углекислоты ведет к расширению сосудов.

На сосудах скелетных мышц и органов чревной области показано, что при действии различных вазоактивных веществ направленность реакций артерий и вен в органе может быть как одинаковой по характеру, так и различной, причем это различие обеспечивается вариабельностью венозных сосудов. В то же время для сосудов сердца и мозга характерны обратные отношения: в ответ на применение катехоламинов сопротивление сосудов этих органов может изменяться различно, а емкость сосудов всегда однозначно уменьшается. Норадреналин в сосудах легких вызывает увеличение емкости, а в сосудах скелетных мышц — оба типа реакций.

Серотонин в сосудах скелетных мышц ведет, в основном, к уменьшению их емкости, в сосудах мозга — ее увеличению, а в сосудах легких имеют место оба типа изменений. Ацетилхолин в скелетных мышцах и мозге преимущественно уменьшает емкость сосудов, а в легких — увеличивает ее. Аналогичным образом изменяется емкость сосудов мозга и легких при применении гистамина.

**Роль эндотелия сосудов в регуляции их просвета.** *Эндотелий сосудов* обладает способостью синтезировать и выделять факторы, вызывающие расслабление или сокращение гладких мышц сосудов в ответ на разного рода стимулы. Общая масса эндотелиоцитов, монослойно выстилающих кровеносные сосуды изнутри (*интима*), у человека приближается к 500 г. Общая масса, высокая секреторная способность эндотелиальных клеток как "базальная", так и стимулируемая физиологическими и физико-химическими (фармакологическими) факторами, позволяет рассматривать эту "ткань" как своеобразный эндокринный орган (железу). Распределенный по сосудистой системе, он, очевидно, предназначен для вынесения своей функции непосредственно к гладкомышечным образованиям сосудов. Период полужизни выделяемого эндотелиоцитами инкрета очень мал — 6–25 с (в зависимости от вида и пола животного), но он способен сокращать или расслаблять гладкие мышцы сосудов, не оказывая влияния на эффекторные образования других органов (кишечник, бронхи, матка).

Эндотелиоциты представлены во всех отделах кровеносной системы, однако, в венах эти клетки имеют более округлую форму, чем вытянутые по ходу сосуда эндотелиоциты артерий. Соотношение длины клетки к ее ширине в венах 4.5–2:1, а в артериях 5:1. Последнее связывают с различиями скорости кровотока в указанных отделах органного сосудистого русла, а также со способностью эндотелиальных клеток модулировать напряжение гладких мышц сосудов. Эта способность, соответственно, заметно ниже в венах, по сравнению с артериальными сосудами.

Модулирующее влияние эндотелиальных факторов на тонус гладких мышц сосудов типично для многих видов млекопитающих, включая человека. Имеется больше аргументов в пользу "химической" природы передачи модулирующего сигнала с эндотелия к гладким мышцам сосудов, чем его прямой (электрической) передачи через миоэндотелиальные контакты.

Выделяемые эндотелием сосудов, *расслабляющие факторы* (ВЭФР) — нестабильные соединения, одним из которых, но далеко не единственным, является оксид азота (No). Природа выделяемых эндотелием факторов сокращения сосудов не установлена, хотя им может быть эндотелин — вазоконстрикторный пептид, выделенный из эндотелиоцитов аорты свиньи и состоящий из 21 аминокислотного остатка.

Доказано постоянное поступление к гладкомышечным клеткам данного "локуса" и в циркулирующую кровь ВЭФР, возрастающее при различного рода фармакологических и физиологических воздействиях. Участие эндотелия в регуляции тонуса сосудов общепризнано.

Наличие чувствительности эндотелиоцитов к скорости кровотока, выражающееся в выделении ими расслабляющего гладкие мышцы сосудов фактора, приводящего к увеличению просвета артерий, обнаружено у всех изученных магистральных артерий млекопитающих, включая человека. Выделяемый эндотелием фактор расслабления в ответ на механический стимул — высоколабильное вещество, принципиально не отличающееся по своим свойствам от медиатора эндотелийзависимых дилататорных реакций, вызываемых фармакологическими веществами. Последнее положение утверждает "химическую" природу передачи сигнала от эндотелиальных клеток к гладкомышечным образованиям сосудов при дилататорной реакции артерий в ответ на увеличение кровотока. Таким образом, артерии непрерывно регулируют свой просвет соответственно скорости течения по ним крови, что обеспечивает стабилизацию давления в артериях в физиологическом диапазоне изменений величин кровотока. Этот феномен имеет большое значение в условиях развития рабочей гиперемии органов и тканей, когда происходит значительное увеличение кровотока; при повышении вязкости крови, вызывающей рост сопротивления кровотоку в сосудистой сети. В указанных ситуациях механизм эндотелиальной вазодилатации может компенсировать чрезмерное возрастание сопротивления кровотоку, ведущее к уменьшению кровоснабжения тканей, увеличению нагрузки на сердце и уменьшению минутного объема кровообращения. Высказывается мнение, что повреждение механочувствительности сосудистых эндотелиоцитов может быть одним из этиологических (патогенетических) факторов развития облитерирующего эндоартериита и гипертонической болезни.

## 7.3. Особенности кровоснабжения органов и тканей.

**Головной мозг.** Интенсивность кровотока в сосудах мозга высока — в состоянии психического и физического покоя она составляет 55–60 мл/100 г/мин, т.е. около 15% сердечного выброса. При относительно небольшой массе (2% от веса тела) мозг потребляет до 20% всего кислорода и 17% глюкозы, которые поступают в организм человека. Интенсивность потребления кислорода мозгом составляет в среднем 3–4 мл/100 г/мин. Критическая величина интенсивности суммарного мозгового кровотока, при которой начинают проявляться признаки необратимых изменений мозгового вещества в связи с

недостатком кислорода, составляет около 15 мл/100 г/мин. Уже через 5–7 с после прекращения кровообращения в мозге человек теряет сознание. При ишемии мозга, продолжающейся более 5 мин, отмечается феномен невосстановления кровотока, вследствие перекрытия микроциркуляторного русла из-за изменений эндотелия капилляров и отека глиальных клеток. В отличие от других органов мозг практически не располагает запасами кислорода.

Сосуды мозга способны путем ауторегуляторных механизмов поддерживать кровоток на относительно стабильном уровне при изменениях системного АД в пределах 60–180 мм рт.ст. При подъеме АД выше 180 мм рт.ст. возможно резкое расширение артерий мозга, сопровождающееся нарушением функций гематоэнцефалического барьера, возникновением отека и возрастанием интенсивности мозгового кровотока. При относительном постоянстве общего мозгового кровотока локальный кровоток в различных отделах мозга не постоянен и зависит от интенсивности их функционирования. Так, при напряженной умственной работе локальный кровоток в коре головного мозга человека может возрастать в 2–3 раза по сравнению с состоянием покоя.

В условиях герметичности и жесткости черепа общее сопротивление сосудистой системы головного мозга мало зависит от изменений давления в его артериях. Так, при повышении АД происходит расширение мозговых артерий, что ведет к повышению давления ликвора, сжатию вен мозга и оттоку ликвора в спинальную полость. При этом сопротивление артерий падает, а вен — возрастает, так что общее сопротивление сосудистой системы мозга в целом практически не меняется.

*Миогенная регуляция* мозгового кровотока осуществляется за счет реакции гладких мышц артериальных сосудов мозга на изменение давления в них. Повышение АД приводит к возрастанию тонуса миоцитов и сужению артерий, снижение АД — к снижению тонуса и расширению артерий. Миогенная регуляция мозгового кровотока считается центральным звеном системы ауторегуляции кровообращения в мозге.

*Гуморальная регуляция* обеспечивается прямым действием на гладкие мышцы сосудов различных вазоактивных веществ: метаболитов, гормонов, биологически активных веществ.

Мощным регулятором мозгового кровотока является уровень напряжения углекислого газа в артериальной крови и связанный с этим уровень pH спинномозговой жидкости. На каждый миллиметр изменения напряжения $CO_2$ величина мозгового кровотока изменяется примерно на 6%.

Возрастание напряжения $CO_2$ в крови (гиперкапния) сопровождается расширением мозговых сосудов, а гипокапния — их сужением, столь значительным, что достигается порог кислородной недостаточности мозга (одышка, судороги, потеря сознания). Возрастание мозгового кровотока при гиперкапнии обеспечивает быстрое "вымывание" углекислоты и возвращение уровня напряжения $CO_2$ и концентрации водородных ионов к исходной величине.

Напряжение $O_2$ не является фактором градуальной регуляции общего мозгового кровотока. Лишь падение напряжения кислорода (гипоксия) до пороговой величины (около 50 мм рт.ст.) вызывает резкое возрастание общего кровотока в мозге. Поскольку при таких величинах напряжения кислорода имеет место прогрессирующее накопление в тканях мозга молочной кислоты (а значит снижение pH), конечной причиной усиления мозгового кровотока при гипоксии может быть расслабление сосудов мозга под действием снижения pH. Прямое вазодилататорное влияние недостатка кислорода на мозговые сосуды при этом не исключается. Усиление мозгового кровотока при гипоксии сохраняет величину потребления мозгом кислорода на прежнем уровне.

Метаболическая регуляция играет существенную роль при локальных перераспределениях крови между областями мозга, имеющими разный уровень функциональной активности в каждой конкретной ситуации. Локальное повышение функциональной активности нервных клеток приводит к повышению в межклеточной среде концентрации аденозина и ионов калия, что ведет к местному расширению сосудов и усилению в них кровотока.

Учитывая, что уровень концентрации ионов калия в межклеточной среде головного мозга может меняться в течение долей секунды от момента усиления функциональной активности нейронов, описанный механизм называют быстрым контуром регуляции. Более медленный контур регуляции мозгового кровотока связан с повышением напряжения $CO_2$ в мозговом веществе, вследствие активного потребления кислорода работающими клетками. Это вызывает локальное снижение pH в межклеточной среде и приводит к расширению сосудов активно функционирующей области мозга.

Биологически активные вещества и гормоны могут оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на сосуды мозга. К внутрисосудистым вазоконстрикторам относятся: вазопрессин, ангиотензин, простагландины группы F, катехоламины. Сосудорасширяющий эффект оказывают: ацетилхолин, гистамин (средние и крупные артерии), брадикинин (мелкие артерии).

Вещества, способствующие изменению напряжения $O_2$ и $CO_2$ в крови, такие как тироксин, адреналин и другие, могут через изменения pH влиять на тонус мозговых сосудов. Адреналин, кроме того, может вызывать повышение мозгового кровотока через усиление нейрональной активности в структурах центральной нервной системы.

***Нейрогенная регуляция*** сосудов головного мозга менее эффективна, чем метаболическая. Основной зоной приложения нейрогенных влияний являются мелкие артериальные мозговые сосуды, диаметром до 25–30 мкм. Венозная часть сосудистой системы мозга иннервирована значительно слабее, чем артериальная. Среди нервных волокон, обеспечивающих регуляцию тонуса мозговых сосудов, доказано существование адренергических, холинергических, серотонинергических и пептидергических волокон. Нервные влияния на стенку сосудов мозга опосредуются через $\alpha$– и $\beta$–адренорецепторы

(норадреналин), М–холинорецепторы (ацетилхолин, вазоинтестинальный пептид), D–рецепторы (серотонин).

Основной источник нервных влияний на сосуды мозга — постганглионарные симпатические волокна, начинающиеся в верхних шейных ганглиях. Показано, что интенсивная электрическая стимуляция симпатических нервов приводит к повышению сопротивления мозговых сосудов лишь на 6–8%. Существование парасимпатических влияний на мозговые сосуды не доказано. Получены данные о прямой адренергической иннервации мелких мозговых сосудов и сосудов виллизиева круга от ядер голубого пятна, а также серотонинергической и пептидергической иннервации магистральных и внутримозговых артерий от ядер шва.

Нейрогенные влияния на кровоснабжение мозга во многом зависят от выраженности ауторегуляции, исходного тонуса сосудов, напряжения $CO_2$, $O_2$, состава и концентрации ионов, присутствия биологически активных веществ в спинномозговой жидкости и тканях мозга. Именно поэтому, конечный эффект нейрогенных влияний на мозговой кровоток не является однозначным.

**Миокард.** В состоянии покоя у человека через коронарные сосуды протекает 200–250 мл крови в минуту (60 мл/100 г/мин), это составляет 4–5% минутного объема крови. При интенсивной мышечной работе коронарный кровоток может возрастать до 400 мл/мин на 100 г ткани.

Кровоток в коронарных артериях претерпевает существенные колебания в связи с фазами сердечного цикла. В период систолы желудочков, расположенные в них сосуды частично пережимаются, кровоток к миокарду резко ослабевает (до 15%). Во время диастолы напряжение в стенке миокарда падает и кровоток увеличивается до 85%.

Несмотря на резкое снижение кровотока в миокарде во время систолы, коронарное кровообращение полностью удовлетворяет высокие метаболические потребности миокарда. Это достигается высокой объемной скоростью кровотока, растяжимостью сосудов сердца, фазными колебаниями кровотока в коронарных венах (во время систолы ускоряется отток крови из коронарного синуса, в диастолу он понижается), наличием густой капиллярной сети (сердечная мышца богато снабжена капиллярами — на каждое мышечное волокно приходится капилляр; малое диффузное расстояние от капилляра до кардиомиоцита облегчает доставку кислорода и питательных веществ к кардиомиоцитам), высокой экстракцией кислорода миокардом [в состоянии покоя миоглобин сердечной мышцы извлекает из артериальной крови 60–75% кислорода (в мозге — 25–30%)]. Миокард потребляет в покое кислорода до 10 мл/100 г/мин. При интенсивной мышечной работе экстракция кислорода в миокарде возрастает примерно в 6 раз.

*Миогенная регуляция.* Для коронарных сосудов характерен высокий тонус, величина которого находится в обратно-пропорциональной зависимости от интенсивности обменных процессов миокарда. Миогенный механизм ауторегуляции кровотока обес-

печивает относительную независимость коронарного кровотока при изменении АД в пределах от 70 до 160 мм рт.ст.

*Гуморальная регуляция.* Важнейшее значение в гуморальной регуляции коронарного кровотока принадлежит метаболическим факторам. Наиболее мощным регулятором является напряжение кислорода в крови: расширение коронарных сосудов проявляется при снижении содержания кислорода в крови на 5%. Взаимосвязь между внешним потреблением кислорода и уровнем кровотока осуществляется через метаболические механизмы. "Аденозиновая теория" метаболической регуляции коронарного кровообращения в настоящее время является общепризнанной. Предполагают, что аденозин блокирует захват $Ca^{++}$ гладкими мышцами. Наблюдающееся при физической нагрузке увеличение концентрации ионов калия, водородных ионов, молочной кислоты, повышение концентрации двуокиси углерода, появление в межклеточной жидкости вазоактивных веществ (гистамин, кинины, простагландины группы Е, пептиды) вызывает расширение сосудов и увеличение кровотока в миокарде. Ацетилхолин через М-холинорецепторы расширяет коронарные артерии. Адреналин и норадреналин через $\alpha$-адренорецепторы вызывают сужение, через $\beta$ — расширение коронарных артерий и вен. Ангиотензин и вазопрессин только в больших дозах приводят к сужению коронарных сосудов. Инсулин расширяет коронарные артерии. Тироксин, кортизол и другие гормоны усиливают кровоснабжение миокарда через метаболические посредники

*Нервная регуляция.* Нейрогенный тонус сосудов сердца невелик (около 20%). Симпатические нервы содержат сосудосуживающие волокна, их торможение вызывает коронародилатацию. Прямое действие вегетативных нервов и их медиаторов на артерии и вены миокарда в условиях целого организма трудно определить, так как они меняют работу сердца и, следовательно, его метаболизм. Нервные влияния находятся в конкурентных отношениях с метаболическими, которые представляют более мощный контур регуляции.

**Легкие.** Легочная артерия и ее ветви, имеющие диаметр более 1 мм, относятся к артериям эластического типа, они демпфируют (смягчают) пульсовые толчки крови, выбрасываемой в момент систолы правого желудочка. Артериолы в легких тесно связаны с окружающей альвеолярной паренхимой, это определяет непосредственную зависимость уровня кровоснабжения легких от режима вентиляции.

В отличие от большого круга кровообращения, капилляры которого имеют диаметр около 7–8 мкм, в легких имеются два типа капилляров — широкие (20–40 мкм) и узкие (6–12 мкм). Общая площадь капиллярного русла легких у человека составляет 35–40 м². Стенка капилляров легких и стенка альвеол представляют в совокупности функциональное целое, обозначаемое как альвеоло-капиллярная мембрана.

Если функциональное значение сосудов малого круга кровообращения заключается, главным образом, в поддержании адекватного легочного газообмена, то бронхиальные сосуды обеспечивают питание тка-

ней самих легких. Венозная бронхиальная сеть дренирует кровь как в систему большого круга кровообращения (верхняя непарная вена, правое предсердие), так и малого — в легочные вены и левое предсердие. Только 30% крови, поступающей в бронхиальные артерии по системе большого круга кровообращения, достигает правого желудочка, основная же часть кровотока направляется через капиллярные и венозные анастомозы в легочные вены. Указанная особенность бронхиального кровотока формирует так называемый физиологический дефицит напряжения кислорода в артериальной крови большого круга. Примесь бронхиальной венозной крови к артериализированной крови легочных вен понижает на 6–10 мм рт.ст. напряжение кислорода по сравнению с его напряжением в крови легочных капилляров, что практически не сказывается на кислородном режиме в процессе обычной жизнедеятельности организма. Однако, в тех случаях, когда по каким-либо причинам имеет место усиление бронхиального кровотока (при эмболии легочных сосудов, митральном стенозе и др.), примесь бронхиальной венозной крови к потоку оксигенированной крови малого круга приводит к артериальной гипоксемии.

Главная задача легких заключается в обеспечении газообмена между организмом (кровью) и окружающей средой. Основным условием, определяющим степень оксигенации крови в легких, являются величины легочной вентиляции и кровотока, а также степень их соответствия друг другу.

Минутный объем кровообращения через легкие соответствует МОК в большом круге и составляет в условиях покоя 5–6 л/мин. Сопротивление сосудистого русла малого круга при этом приблизительно в 8–10 раз меньше, чем в системе большого круга кровообращения. Легочные сосуды характеризуются высокой растяжимостью, поскольку их сосудистая стенка значительно тоньше, чем у соответствующих по калибру сосудов скелетной мускулатуры и спланхнической области. Это определяет роль легочных сосудов как депо крови.

Важной особенностью кровоснабжения легких является то, что сосуды малого круга кровообращения — это система низкого давления. Среднее давление в легочной артерии у человека составляет 15–25 мм рт.ст., а давление в легочных венах — 6–8 мм рт.ст. Таким образом, градиент давления, определяющий движение крови по сосудам малого круга, составляет 9–15 мм рт.ст., что значительно меньше градиента давления в большом круге кровообращения. Отсюда понятен физиологический смысл высокой растяжимости легочных сосудов: значительное увеличение кровотока в системе малого круга (например, при физической нагрузке) не будет сопровождаться повышением давления крови в силу указанных свойств сосудов легких. Эта физиологическая особенность стенок сосудов малого круга является одним из факторов предупреждения отека легких.

Другим следствием низкого градиента давления в малом круге является неравномерность кровоснабжения легких от их верхушки к основанию. В вертикальном положении тела кровоснабжение верхних долей несколько меньше, чем нижних. Это объясняется тем, что при движении крови от уровня сердца до верхних долей легких

кровоток испытывает дополнительное препятствие из-за гидростатических сил, определяемых высотой столба крови от уровня сердца до верхушки легкого. Напротив, при движении крови вниз, от уровня сердца до основания нижней доли, гидростатические силы будут способствовать усилению кровотока. Зоны неоднородности кровоснабжения (верхняя, средняя и нижняя доли легких) получили название зон Веста (соответственно 1-я, 2-я и 3-я зоны).

***Нервная регуляция.*** Легочные сосуды имеют двойную иннервацию: вагусную (афферентную) и симпатическую (эфферентную). Основным источником афферентной иннервации легочных сосудов являются блуждающие нервы (волокна, идущие от чувствительных клеток узловатого ганглия). Главными источниками эфферентной иннервации являются шейные и верхние грудные симпатические узлы.

Влияние нервной системы на легочные сосуды, в отличие от сосудов большого круга кровообращения, выражено намного меньше. Так, электрическая стимуляция симпатических нервов ведет к умеренному констрикторному эффекту, повышая давление в легочной артерии лишь на 10±15%, т.е. на 1-1.5 мм рт.ст.

Крупные легочные сосуды (особенно легочная артерия и область ее бифуркации) является важной рефлексогенной зоной, обеспечивающей реализацию рефлекторных реакций сосудов малого круга. Так, повышение давления в легочных сосудах приводит к рефлекторному падению системного артериального давления, замедлению ритма сердечных сокращений, увеличению кровенаполнения селезенки и вазодилатации в скелетных мышцах. Расширение периферических сосудов уменьшает приток крови в малый круг кровообращения и, тем самым, "разгружает" легочные капилляры и предохраняет легкие от отека. Описанный комплекс рефлекторных реакций с барорецепторов малого круга получил в литературе обозначение как рефлекс Швигка-Парина.

Рецепторный аппарат сосудов в малом круге представлен преимущественно $\alpha$-адренорецепторами (хотя плотность их распределения значительно меньше, чем сосудов большого круга), Д-серотониновыми, $H_1$-гистаминовыми рецепторами и, в меньшей степени, М-холинорецепторами.

***Гуморальная регуляция.*** В реализации гуморального контроля легочного кровообращения катехоламины и ацетилхолин играют значительно меньшую роль, чем в большом круге кровообращения. Введение в малый круг кровообращения катехоламинов вызывает менее выраженную вазоконстрикцию, чем те же дозы препаратов в сосудах других органов. Повышение концентрации ацетилхолина в крови сопровождается умеренной дилатацией легочных сосудов. Гуморальная регуляция легочного кровотока определяется серотонином, гистамином, ангиотензином-II, простагландином-F. При повышении концентрации этих веществ в малом круге кровообращения имеет место сужение легочных сосудов и повышение давления в легочной артерии.

В регуляции кровоснабжения легких определенную роль играет изменение состава альвеолярного воздуха. Так, уменьшение содер-

жания кислорода во вдыхаемом, а соответственно, и в альвеолярном воздухе, приводит к сужению легочных сосудов и повышению давления в легочной артерии, тогда как сосуды большого круга кровообращения в ответ на гипоксию расширяются.

**Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).** В состоянии покоя на ЖКТ приходится до 20% сердечного выброса. Кровоток в различных отделах ЖКТ неодинаков: в желудке человека он достигает 40 мл/100 г/мин, в тонком кишечнике — 35 мл/100 г/мин, в толстом кишечнике — 20 мл/100 г/мин. При максимальной дилатации сосудов кишечника кровоток в нем увеличивается в 8–10 раз, причем более 90% дополнительной крови поступает в слизисто-подслизистую сеть.

В первые минуты после еды происходит увеличение кровотока в сосудах ЖКТ (отчасти за счет выпрямления спиралевидных артерий), причем лишь в тех отделах, функциональная активность которых усилена. Эта фаза реакции сосудистой системы ЖКТ на прием пищи продолжается 5–30 минут. Через 30 мин после приема пищи кровоток в брыжеечной артерии значительно возрастает (на 30–130% по сравнению с состоянием "натощак") и сохраняется на этом уровне в течение 3–7 часов. Степень увеличения кровотока после приема пищи определяется ее химическим составом и исходным функциональным состоянием органов ЖКТ. Каждый из основных слоев стенки кишечника имеет свою, относительно самостоятельную систему кровообращения. Благодаря этому, осуществление трех основных функций кишечника (секреция, всасывание и моторика) может приводить к изменению кровоснабжения лишь той ткани, которая эту функцию выполняет.

Всасывание продуктов расщепления белков, жиров и углеводов усиливает кровоток в сосудах слизисто-подслизистого слоя по сравнению с состоянием функционального покоя. Добавление желчи к химусу значительно усиливает функциональную гиперемию кишечника.

*Нервная регуляция* сосудов ЖКТ осуществляется симпатическими вазоконстрикторными волокнами. Стимуляция этих волокон вызывает сужение артериальных (рис.7.22) и венозных сосудов, а также прекапиллярных сфинктеров, что обеспечивает увеличение регионарного сопротивления и уменьшение кровотока в органе. При снижении частоты импульсов в симпатических волокнах возникает обратный эффект — расширение сосудов ЖКТ.

В артериальных сосудах кишечника широко представлены $\alpha$- и $\beta$-адренорецепторы. В венозных сосудах $\beta$-адренорецепторов значительно меньше. В интактном сосудистом русле ЖКТ при выделении катехоламинов $\beta$-адренорецепторы ограничивают констрикторный эффект, возникающий при возбуждении $\alpha$-адренорецепторов. Это служит механизмом обеспечения необходимого кровоснабжения кишечника при активации симпато-адреналовой системы. Холинергические сосудорасширяющие волокна в кишечнике и в желудке не обнаружены. При длительной стимуляции симпатических вазоконстрикторных нервов в кишечнике происходит "ауторегуляторное ускользание" из-под влияния сосудосуживающих волокон нервной системы. Значение его в поддер-

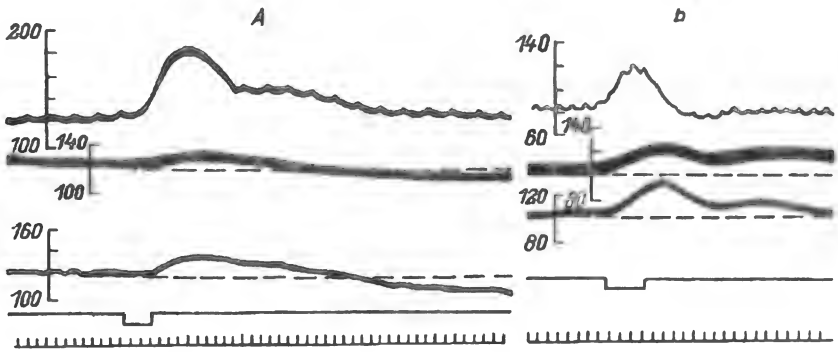



**Рис.7.22.** Величина и характер изменений сопротивления в сосудах селезенки и тонкой кишки при хеморефлексе с подвздошной кишки (А) и прессорном синокаротидном рефлексе (Б)
Сверху вниз: системное артериальное давление, перфузионное давление в сосудах селезенки, тощей кишки, отметка раздражения, отметка времени (5 с). Шкалы — в мм рт.ст.

жании постоянного кровотока и защите тканей ЖКТ (например, от ишемии при стрессорных воздействиях) велико.

***Гуморальная регуляция.*** Объектом действия гуморальных агентов в сосудах ЖКТ являются, главным образом, артериолы и прекапиллярные сфинктеры. Велика роль в регуляции кровотока в ЖКТ таких метаболитов как $CO_2$, $H^+$ и др. Эти вещества, как и недостаток кислорода, оказывают вазодилататорное действие. Метаболиты снижают тонус гладких мышц артериол и, тем самым, понижают сосудистое сопротивление в системе брыжеечной артерии, увеличивая кровоток в сосудах ЖКТ. Этот механизм не объясняет выполнение абсорбционной функции ворсинками, значительно удаленными от регулируемых артериол. В связи с этим считается, что в ЖКТ существует ряд специфических механизмов вазодилатации, не связанных с изменением содержания в тканях истинных метаболитов. Так, показано, что функциональная гиперемия ЖКТ после приема пищи обусловлена действием на сосуды ряда гастроинтестинальных гормонов, например, гастрина и гистамина. Противоположное действие на них оказывают вазопрессин, гастрон, простагландин Е. Большое значение отводится веществам, высвобождающимся в активно работающем органе. Так, в тонкой кишке расширение артериальных сосудов и прекапиллярных сфинктеров вызывают секретин и холецистокинин.

***Миогенная регуляция.*** Сосуды ЖКТ отличаются высокой способностью к ауторегуляции кровотока. При локальном увеличении венозного давления в определенном регионе тонус прекапиллярных сфинктеров повышается, что уменьшает местный капилляр-

ный кровоток и создает возможности для "разгрузки" вен и снижения давления в них.

**Главные пищеварительные железы.** *Слюнные железы.* Слюнные железы при активации вырабатывают за 2 мин количество слюны, равное по массе самим железам. Отсюда ясно, что интенсивность кровотока в них и площадь обменной поверхности капилляров желез должны обеспечивать интенсивную секреторную способность. Абсорбция веществ из плазмы крови в слюнных железах может достигать 30% объема плазмы. Возбуждение парасимпатических нервов вызывает гиперемию слюнных желез. При этом артериолы и прекапиллярные сфинктеры расслабляются, а проницаемость капилляров возрастает, что создает благоприятные условия для транспорта веществ в железистые клетки. При активной работе желез, имеющиеся в них артерио-венозные шунты не функционируют и вся кровь проходит через капилляры.

Симпатические влияния на сосуды слюнных желез вызывают их сужение. Вазоконстрикторный эффект осуществляется через $\alpha$-адренорецепторы. В создании функциональной гиперемии участвуют: 1) вазодилататорные волокна, которые способствуют выработке сосудорасширяющих кининов, 2) метаболиты, 3) гистомеханический фактор — снижение трансмурального давления на стенку сосуда вследствие фильтрации части слюны в интерстиций.

*Поджелудочная железа.* Кровоснабжение эндокринных и экзокринных тканей железы осуществляется через одни и те же сосуды. Капилляры снабжают кровью $\alpha$-, затем $\beta$-клетки островков Лангерганса и далее эндокринные ткани.

Железа иннервирована симпатическими и парасимпатическими нервами, сосуды железы — только симпатическими. Стимуляция симпатических нервов вызывает сужение сосудов и торможение секреции. Длительная стимуляция симпатических нервов приводит к "ауторегуляторному ускользанию". Увеличение кровотока в железе вызывают вещества, расслабляющие гладкие мышцы сосудов (АТФ, АДФ, брандикинин, холецистокинин и др.).

Функциональная гиперемия железы, возникающая при приеме пищи, связана с активацией парасимпатических центров вагуса, выделением соляной кислоты в желудке и эвакуацией пищи в двенадцатиперстную кишку. Освобождающиеся в дуоденум секретин и холецистокинин стимулируют выделение местных метаболитов, увеличивающих панкреатический кровоток. Допускают возможность выделения под влиянием парасимпатических нервов кининов, которые способствуют увеличению кровотока и проницаемости капилляров в поджелудочной железе.

**Печень.** К печени кровь притекает по печеночной артерии (25–30%) и воротной вене (70–75%). По прохождении капиллярной сети кровь дренируется в систему печеночных вен, которые впадают в нижнюю полую вену. Важной особенностью сосудистого русла печени является наличие большого количества анастомозов между

сосудами систем воротной вены, печеночной артерии и печеночных вен. При значительном повышении давления в системе портальной вены, вызванном затруднениями венозного оттока из печени (портальная гипертензия при циррозах), кровь шунтируется через многочисленные коллатерали в систему нижней и верхней полых вен.

Давление в печеночной артерии соответствует давлению в других магистральных сосудах — 100–120 мм рт.ст. В воротной вене оно в 10 раз меньше и составляет около 10 мм рт.ст., в синусоидах — 3–5 мм рт.ст., в печеночных венах — 2–3 мм рт.ст. Такая небольшая разница между портальным давлением и давлением в печеночных венах оказывается достаточной для портального кровотока вследствие низкого сопротивления портальных сосудов.

Величина кровотока через печень человека составляет около 100 мл/100 г/мин, т.е. 20–30% от величины сердечного выброса. На долю портального кровотока приходится 70–80% этого объема, а на долю кровотока в печеночной артерии 20–30%. При максимальной вазодилатации кровоток в печени может возрастать до 5000 мл/мин, т.е. примерно в 3 раза.

Важную роль в поддержании постоянства кровотока через печень играют артерио–портальные взаимоотношения, характеризующиеся четко выраженной реципрокностью. При усилении кровотока в воротной вене (при функциональной гиперемии желудочно–кишечного тракта в процессе пищеварения) кровоток в печеночной артерии уменьшается и, напротив, снижение объемной скорости кровотока в портальной системе приводит к увеличению артериальной перфузии печени.

Печень является одним из органов, выполняющих функцию депо крови в организме (в норме в печени содержится свыше 500 мл крови). За счет этого поддерживается оптимальный объем циркулирующей крови (например, при кровопотере) и обеспечивается необходимая в каждой конкретной гемодинамической ситуации величина венозного возврата крови к сердцу.

Отток венозной крови от печени происходит ритмически, его колебания тесно связаны с фазами дыхательного цикла. Во время вдоха происходит механическое сдавление сосудистого ложа желудочно–кишечного тракта, что увеличивает приток крови по портальной вене, кроме того, наличие отрицательного давления в грудной клетке оказывает присасывающее действие, усиливая кровоток в печеночных венах и нижней полой вене; оба указанных фактора обеспечивают значительный рост венозного оттока из печени при вдохе. Во время выдоха имеют место обратные отношения.

***Миогенная регуляция*** наиболее выражена и обеспечивает высокую степень ауторегуляции кровотока в печени. Даже небольшое увеличение объемной скорости портального кровотока приводит к сокращению гладких мышц воротной вены, что ведет к уменьшению ее диаметра, а также включает миогенную артериальную констрикцию в печеночной артерии. Оба этих механизма направлены на обеспечение постоянства кровотока и давления в синусоидах.

***Гуморальная регуляция.*** Адреналин вызывает сужение воротной вены, активируя расположенные в ней $\alpha$–адренорецепто–

ры. Действие адреналина на артерии печени сводится, преимущественно, к вазодилатации вследствие стимуляции преобладающих в печеночной артерии $\beta$-адренорецепторов. Норадреналин при действии как на артериальную, так и на венозную систему печени приводит к сужению сосудов и повышению сосудистого сопротивления в обоих руслах, что ведет к уменьшению кровотока в печени. Ангиотензин суживает как портальные, так и артериальные сосуды печени, значительно уменьшая при этом кровоток в них. Ацетилхолин расширяет артериальные сосуды, увеличивая приток артериальной крови к печени, но сокращает печеночные венулы, ограничивая отток венозной крови из органа, что приводит к увеличению портального давления и увеличению объема крови в печени.

Метаболиты и тканевые гормоны (двуокись углерода, аденозин, гистамин, брадикинин, простагландин) вызывают сужение портальных венул, уменьшая портальный кровоток, но расширяют печеночные артериолы, усиливая приток артериальной крови к печени (артериализация печеночного кровотока). Другие гормоны (глюкокортикостероиды, инсулин, глюкагон, тироксин) вызывают увеличение кровотока через печень вследствие усиления метаболических процессов в печеночных клетках. Возможно, что их действие опосредовано адреналином или тканевыми гормонами.

***Нервная регуляция*** выражена сравнительно слабо. Вегетативные нервы печени идут от левого блуждающего нерва (парасимпатические) и от чревного сплетения (симпатические). Электрическая стимуляция блуждающего нерва существенно не влияет ни на скорость печеночного кровотока, ни на его распределение в органе. Стимуляция печеночных симпатических нервов повышает сосудистое сопротивление в печеночной артерии и в воротной вене. Феномен "ауторегуляторного ускользания" от симпатических влияний отмечается только в печеночных артериальных сосудах и отсутствует в портальной сосудистой системе.

**Кожа.** Кожа снабжается кровью из артерий, расположенных в подкожной клетчатке, которые, разветвляясь и широко анастомозируя между собой, образуют глубокие и поверхностные сплетения. Одной из особенностей сосудов кожи является наличие большого числа артерио-венозных анастомозов, играющих важную роль в терморегуляции. Наибольшее число их находится в коже пальцев рук и ног, ушных раковин, кончика носа, т.е. там, где объем ткани мал по сравнению с поверхностью.

Кожа в большей степени, чем другие органы, подвержена прямому действию высоких и низких температур, ультрафиолетовых лучей, механических факторов и т.д. Кровоток по ее сосудам значительно превышает собственные нутритивные потребности. Это объясняется тем, что выполнение важнейшей функции кожи человека — участие в терморегуляции — определяется не активностью метаболических процессов в ней, а теплопереносящей функцией кровотока.

В покое, при нейтральной температуре внешней среды, кожа получает от 5 до 10% сердечного выброса. Суммарный кожный

кровоток взрослого человека при этом составляет 200–500 мл/мин. В различных частях поверхности тела кожный кровоток значительно отличается. Например, в коже спины он составляет 9.5 мл/100 г/мин, на передней поверхности тела 15.5 мл/100 г/мин. Наиболее интенсивный кровоток отмечается в коже пальцев рук и ног, где находится большое количество артерио–венозных анастомозов.

Диапазон возможного возрастания кровотока в коже велик: отношение объемной скорости кровотока в покое к максимальной его величине составляет 1:8. Максимальной величины кожный кровоток у человека достигает при тепловом стрессе. В условиях высокой внешней температуры он может возрастать с 200–500 мл/мин до 2.5–3 л/мин, а при продолжительном нагревании организма человека (температура кожи 42°С) увеличивается до 8 л/мин, составляя 50–70% сердечного выброса.

***Нервная регуляция*** кровоснабжения кожи обеспечивается широко представленной иннервацией ее сосудов (особенно артериовенозных анастомозов) симпатическими адренергическими сосудосуживающими волокнами. Повышение тонуса симпатических адренергических волокон обуславливает сужение кожных сосудов, а торможение их активности приводит к вазодилатации.

Главным фактором в регуляции кожного кровотока является температура тела, снижение которой приводит к рефлекторному сужению как артериальных, так и венозных сосудов кожи, что способствует перемещению крови в глубокие вены и сохранению тепла. При общем охлаждении снижается кровоток как через артериовенозные анастомозы, так и через капилляры кожи. Эта реакция опосредована через гипоталамус, а эффекторными ее путями являются адренергические нервные волокна. При общем воздействии на организм высоких температур происходит увеличение кожного кровотока за счет, главным образом, раскрытия артерио–венозных анастомозов, кровоток через которые увеличивается в 3–3.5 раза. Раскрытие анастомозов является следствием угнетения сосудосуживающей импульсации к кожным сосудам по симпатическим адренергическим волокнам, обуславливающим стимуляцию альфа–адренорецепторов. Однако, этим объясняется лишь первоначальное увеличение кровотока, например, в коже кисти при тепловом стрессе. Последующее выраженное увеличение кровотока в сосудах кожи, проявляющееся при повышении температуры тела, связывают с активной нейрогенной вазодилатацией. Медиатором активной кожной вазодилатации является гистамин и допамин. Эти вазомоторные ответы развиваются в областях кожи или слизистых верхних дыхательных путей, играющих основную роль в теплоотдаче. Активный вазодилататорный компонент терморегуляторного рефлекса непременно сопряжен с включением других эффекторов терморегуляции: у человека и приматов — потоотделения, у собак, овец — тепловой одышки.

Сосуды кожи являются также эффекторным звеном хемо–, барорецепторных и других рефлексов. У человека при гипобарической гипоксии, например, кровоток в коже увеличивается. При стимуля–

ции каротидных хеморецепторов (гипоксемия и гиперкапния) расширяются кожные вены, а вены внутренних органов при этом суживаются. Рефлекторные изменения кровотока в коже при раздражении хеморецепторов связаны с уменьшением тонуса вазоконстрикторов. При барорефлексах реакции сосудов в коже проксимальных и дистальных отделов конечностей проявляются различным образом. У человека и животных в этих барорефлексах участвуют лишь артериальные сосуды проксимальных отделов конечностей (например, сосуды кожи предплечья у человека), которые отвечают констрикцией на снижение артериального и центрального венозного давления. Повышение давления в каротидном синусе, напротив, вызывает дилатацию сосудов кожи предплечья. Сосуды кожи дистальных отделов конечностей — кисти у человека — нечувствительны к барорецепторным влияниям. Венозные сосуды кожи также не участвуют в рефлексах с барорецепторов зон низкого и высокого давления.

***Гуморальная регуляция.*** В коже имеется большое количество тучных клеток — источника вазоактивных веществ. Дегрануляция тучных клеток и выделение вазоактивных веществ (гистамина, серотонина и др.) происходит при непосредственном воздействии на кожу ультрафиолетового облучения, механических и других факторов. В сосудах кожи имеются $H_1$- и $H_2$-гистаминовые рецепторы, опосредующие вазодилататорное действие эндогенного и экзогенного гистамина. Расширение сосудов кожи вызывает субстанция Р, оказывая при этом как прямое влияние на гладкую мышцу сосудов, так и опосредованное — через гистамин, выделяющийся из тучных клеток. В коже происходит биосинтез простагландинов. Внутрикожное введение простагландинов $E_2$ и $H_2$ вызывает расширение кожных сосудов, а простагландина $F_{2\alpha}$ — сужение их.

Температура самой крови является фактором, играющим важную роль в локально действующих механизмах контроля сосудистых функций в коже. При локальном нагревании кожи имеет место увеличение капиллярного кровотока без существенных изменений кровотока через артерио-венозные анастомозы. В механизме вазодилатации при локальном нагревании кожи большую роль играет освобождение вазоактивных веществ (АТФ, субстанция Р, гистамин) и накопление метаболитов. Однако, большее значение в развитии гиперемии в этом случае имеет прямое действие тепла на гладкомышечные элементы кожных сосудов. При повышении температуры крови снижается миогенный тонус и уменьшаются реакции гладких мышц сосудов кожи на симпатическую импульсацию и вазоконстрикторные вещества, в частности, на норадреналин. Снижение адренореактивности гладких мышц кожных сосудов под влиянием гипертермии связано с уменьшением чувствительности их альфа-адренорецепторов. Венодилатация в результате локального действия тепла обусловлена, главным образом, снижением чувствительности кожных вен к адренергическим воздействиям, тогда как расширение артериальных сосудов кожи — снижением их миогенного тонуса.

При локальном действии на кожу низких температур имеет место вазоконстрикция и снижение кожного кровотока, что обусловлено

как повышением сосудистого тонуса, так и увеличением вязкости крови.

**Почка** является одним из наиболее высоко снабжаемых кровью органов — 400 мл/100 г/мин, что составляет 20–25% сердечного выброса. Удельное кровоснабжение коркового вещества значительно превышает кровоснабжение мозгового вещества почки. У человека через корковое вещество почки протекает 80–90% общего почечного кровотока. Медуллярный кровоток мал только в сравнении с корковым, однако, если сравнивать его с другими тканями, то он, например, в 15 раз выше, чем в покоящейся скелетной мышце.

Гидростатическое давление крови в капиллярах клубочков значительно выше, чем в соматических капиллярах, и составляет 50–70 мм рт.ст. Это обусловлено близким расположением почек к аорте и различием диаметров афферентных и эфферентных сосудов корковых нефронов. Существенной особенностью кровотока в почках является его ауторегуляция, особенно выраженная при изменениях системного артериального давления в диапазоне от 70 до 180 мм рт.ст.

Метаболизм в почках протекает более интенсивно, чем в других органах, включая печень, головной мозг и миокард. Интенсивность его определяется величиной кровоснабжения почек. Эта особенность характерна именно для почек, поскольку в других органах (мозг, сердце, скелетные мышцы) наоборот — интенсивность метаболизма определяет величину кровотока.

***Гуморальная регуляция.*** Ангиотензин II (АТ II) является мощным вазоконстриктором для сосудов почек, он влияет на почечный кровоток также опосредованно, стимулируя выброс медиатора из симпатических нервных окончаний. Кроме непосредственного действия на сосуды АТ II стимулирует выработку альдостерона и антидиуретического гормона, которые, в свою очередь, усиливают констрикторный эффект в сосудах почек.

Почечные простагландины оказывают на сосуды почки выраженное дилататорное действие. В состоянии покоя простагландины практически не участвуют в регуляции почечного кровотока, однако, их активность резко возрастает при любых вазоконстрикторных эффектах, что и обуславливает ауторегуляцию почечного кровотока. Недостаточный синтез простагландинов является существенным фактором в развитии артериальной гипертензии.

Кинины являются местным гуморальным фактором регуляции коркового кровотока в почках. Действуя на кининовые рецепторы в сосудах, они вызывают вазодилатацию, увеличивая почечный кровоток и активируя натрийурез.

Катехоламины, воздействуя на $\alpha$–адренорецепторы сосудов почек, вызывают их констрикцию, преимущественно, в корковом слое. Допамин в малых дозах вызывает в почках вазодилатацию, воздействуя на допаминовые рецепторы. При больших концентрациях допамин, влияя на $\alpha$–адренорецепторы, вызывает вазоконстрикцию, наиболее выраженную в корковом слое почки.

Вазопрессин, наряду со специфическим влиянием на канальцы почек, вызывает констрикцию артериол, усиливает действие катехо-

ламинов, перераспределяет кровоток в почке, повышая корковый и снижая мозговой кровоток. Вазопрессин подавляет секрецию ренина и стимулирует синтез простагландинов. Ацетилхолин, воздействуя на гладкие мышцы артериол и повышая активность внутрипочечных холинергических нервов, увеличивает почечный кровоток. Секретин также вызывает увеличение общего почечного кровотока.

Накопление продуктов метаболизма ($CO_2$), состояние гипоксии ведет к снижению кортикального кровотока без изменения медуллярного кровотока. Аденозин вызывает вазоконстрикцию, уменьшая общий почечный кровоток, при этом происходит перераспределение кровотока в пользу мозгового вещества почки.

***Нервная регуляция.*** По сравнению с гуморальными факторами нервная регуляция почечного кровотока выражена меньше. Постганглионарные симпатические нервные волокна локализованы в периваза́льной ткани основной, междолевых, междольковых артерий и достигают артериол коркового слоя, реализуя констрикторные эффекты через $\alpha$-адренорецепторы. Сосуды почки, особенно мозгового слоя, иннервируются симпатическими холинергическими нервными волокнами, которые оказывают значительный вазодилататорный эффект.

***Миогенная регуляция*** обеспечивает, в основном, ауторегуляцию кровоснабжения почек. Базальный тонус почечных сосудов определяется уровнем внутрисосудистого давления. Миогенными реакциями прегломерулярных сосудов обуславливается относительно постоянный уровень общего почечного кровотока в диапазоне колебаний системного давления крови от 70 до 180 мм рт.ст.

**Скелетные мышцы.** Большая масса скелетных мышц (около 40% массы тела) обуславливает необходимость обеспечения значительного кровотока в мышцах при их сокращении.

В покое интенсивность кровотока в скелетных мышцах колеблется от 2 до 5 мл/100 г/мин, что составляет 15–20% величины сердечного выброса. Функциональный резерв для увеличения кровотока в мышцах при физической работе обеспечивается высоким исходным базальным тонусом сосудов скелетных мышц.

С учетом возрастания системного артериального давления и дилатации сосудов кровоток в мышцах при их интенсивной работе может возрасти более чем в 30 раз, достигая величины 100–120 мл/100 г/мин (80–90% сердечного выброса). Потребление кислорода мышцами при этом увеличивается с 0.3 мл/100 г/мин до 6 мл/100 г/мин. Возросшая интенсивность метаболических процессов обеспечивается значительным увеличением числа функционирующих капилляров. В покое открыто 20–30%, имеющихся в мышце, капилляров. При работе скелетных мышц число функционирующих в них капилляров увеличивается в 2–3 раза.

***Миогенная регуляция.*** В скелетных мышцах с их широким диапазоном активности обменных процессов высокий исходный тонус сосудов обусловлен, главным образом, миогенной активностью сосудистой стенки и в меньшей степени — влиянием симпатичес-

ких вазоконстрикторов (15–20% тонуса в покое нейрогенного происхождения). Ауторегуляция кровотока наиболее выражена при высоком исходном тонусе сосудов.

В условиях интенсивной мышечной работы сократительная активность гладких мышц сосудов снижена. Согласно гистомеханической гипотезе, сокращение мышц изменяет конфигурацию их артериол, тем самым уменьшая их продольное напряжение, что ведет к снижению спонтанной активность гладкомышечных клеток, расширению сосудов и увеличению интенсивности кровотока в работающей мышце.

*Нервная регуляция* сосудов скелетных мышц осуществляется через симпатические адренергические вазоконстрикторы. В артериях скелетных мышц имеются $\alpha$– и $\beta$–адренорецепторы, в венах только $\alpha$–адренорецепторы. Активация $\alpha$–адренорецепторов приводит к сокращению миоцитов и сужению сосудов, активация $\beta$–адренорецепторов — к расслаблению миоцитов и расширению сосудов. Сосуды скелетных мышц иннервируются также симпатическими холинергическими нервными волокнами, возбуждение которых оказывает дилататорный эффект. В покое сосуды скелетных мышц находятся под тоническим влиянием симпатических вазоконстрикторов. При каротидных депрессорных рефлексах констрикторный тонус уменьшается и расширение сосудов скелетных мышц, наряду с расширением сосудов чревной области, ведет к снижению общего периферического сопротивления. Рефлекторное уменьшение активности симпатических вазоконстрикторов имеет место в работающих мышцах (функциональный симпатолиз).

*Гуморальная регуляция.* Наиболее мощным фактором гуморальной регуляции тонуса сосудов являются метаболиты, накапливающиеся в работающей мышце. В межклеточной жидкости и в оттекающей от мышцы венозной крови при этом резко падает содержание кислорода, растет концентрация угольной и молочной кислоты, аденозина. Среди факторов, обеспечивающих снижение тонуса сосудов в мышце при ее работе, ведущими являются быстрое повышение внеклеточной концентрации ионов калия, гиперосмолярность, а также снижение pH тканевой жидкости.

Образующиеся в специализированных клетках серотонин, брадикинин, гистамин оказывают сосудорасширяющее действие в скелетных мышцах. Адреналин при взаимодействии с $\alpha$–адренорецепторами вызывает констрикцию, с $\beta$–адренорецепторами — дилатацию мышечных сосудов, норадреналин обладает сосудосуживающим действием через $\alpha$–адренорецепторы. Ацетилхолин и АТФ приводят к выраженной дилатации сосудов скелетных мышц.

**Сопряженные функции сосудов.** Органным сосудам присущи три сопряженные функции: резистивная, емкостная и обменная. *Резистивная функция* присуща сосудам всех органов и тканей и определяет величину сопротивления кровотоку. Она характеризует, в основном, физиологические особенности сосудистых гладких мышц: тоническое напряжение и его органную специфичность, биофизические характеристики, закономерности ответов на нервные импуль-

сы или вазоактивные вещества, представительство адрено-, холинорецепторов и т.д. В естественных условиях циркуляции резистивная функция гладких мышц сосудов определяет степень перераспределения кровотока между отдельными сосудистыми областями. Поэтому, сведения о резистивной функции сосудов не позволяют, естественно, судить о кровообращении в исследуемом органе или закономерностях его изменений.

Как уже отмечалось, в артериальном отделе сосудистого русла, играющем наиболее существенную роль в резистивной функции сосудов, содержится только 15–18% циркулирующей крови. В то же время в области большого объема (или по другой классификации — низкого давления) находится 70–75% крови. В связи с этим для понимания механизмов и закономерностей органного кровообращения немаловажное значение имеет *емкостная функция* сосудов. Одним из характеризующих ее показателей является изменение венозного оттока из органа при постоянном притоке крови в исследуемую сосудистую область.

Венозные сосуды обладают рядом функций, имеющих существенное значение для обеспечения кровоснабжения органов и тканей. Главной отличительной особенностью венозных сосудов по сравнению с артериальными является то, что они имеют, по крайней мере, две четко выраженные функции: емкостную и резистивную, тогда как артериальным сосудам присуща лишь резистивная функция, а емкостная практически сведена к минимуму. Емкостная функция органных венозных сосудов направлена на формирование венозного возврата крови к сердцу, а резистивная — участвует в обеспечении обменных процессов на органном уровне.

Выявлены органные отличия изменений емкостной функции сосудов и ее высокая лабильность на нервные и гуморальные воздействия. Установлено, что эта функция венозных сосудов в скелетных мышцах и органах спланхнической области изменяется неоднозначно при постоянстве сдвигов резистивной функции сосудов этих органов. Аналогичным образом изменяется эта функция и в сосудах легких, в то время как для сосудов мозга и сердца характерны обратные отношения: в ответ на применение катехоламинов сопротивление сосудов этих органов может изменяться различно, а емкость венозных сосудов всегда уменьшается.

Изменение емкостной функции венозных сосудов, которая выражается в задержке крови в органах или в экстренном поступлении последней в систему кровообращения, формирует адекватный гемодинамической ситуации возврат крови к сердцу, что обеспечивается активными и пассивными изменениями просвета органных вен. С другой стороны, активные реакции венозных сосудов, изменяя посткапиллярное сопротивление, должны влиять на интенсивность обменных процессов в капиллярах, что, в конечном итоге, и является кардинальной задачей регионарного кровообращения.

В свете сказанного, а также учитывая тот факт, что перфузионное давление и венозные отток (при постоянном артериальном притоке) характеризуют сосудистое русло органа на его "входе" и "выходе",

были предприняты специальные поиски возможности исследования микрососудов и их роли в осуществлении транскапиллярного обмена, что вылилось в специальное направление изучения *обменной функции* сосудов — микроциркуляцию.

## 7.4. Микроциркуляция (микрогемодинамика).

Кровоток в сосудах микроциркуляторного русла, обмен между плазмой и межтканевой жидкостью, а также обмен межтканевой жидкости и лимфы составляют понятие *микроциркуляции*. К микроциркуляторному руслу относят сосуды: распределители капиллярного кровотока (терминальные артериолы, метартериолы, артерио-венулярные анастомозы, прекапиллярные сфинктеры) и обменные сосуды (капилляры и посткапиллярные венулы). В месте отхождения капилляров от метартериол имеются одиночные гладкомышечные клетки, получившие функциональное название прекапиллярные сфинктеры.

Стенки капилляров гладкомышечных элементов не содержат. В капиллярах имеются наиболее благоприятные условия для обмена между кровью и тканевой жидкостью. Это определяется высокой проницаемостью стенки капилляров для воды и растворенных в плазме веществ; большой обменной поверхностью капилляров; гидростатическим давлением, способствующим фильтрации на артериальном и реабсорбции на венозном концах капилляра; медленной линейной скоростью кровотока, обеспечивающей достаточный контакт крови с обменной поверхностью капилляров.

*Стенки капилляров* образованы, расположенными в один слой, эндотелиальными клетками. В зависимости от ультраструктуры стенок выделяют три типа капилляров: соматический, висцеральный, синусоидный. Стенка капилляров соматического типа образована сплошным слоем эндотелиальных клеток, в мембране которых имеется большое количество мельчайших пор, диаметром 4–5 нм. Этот тип капилляров характерен для кожи, скелетных и гладких мышц, миокарда, легких. Стенка капилляров соматического типа легко пропускает воду, растворенные в ней кристаллоиды, но мало проницаема для белка. Клетки капилляров висцерального типа имеют в мембране эндотелия "окошки" — фенестры, которые представляют собой пронизывающие цитоплазму эндотелиальных клеток отверстия, диаметром 40–60 нм, затянутые тончайшей мембраной. Такой тип капилляров имеет место в почках, кишечнике, эндокринных железах, т.е. органах, в которых всасывается большое количество воды с растворенными в ней веществами. Капилляры синусоидного типа имеют прерывистую стенку с большими просветами Эндотелиальные клетки отделены друг от друга щелями, в области которых отсутствует базальная мембрана. Диаметр капилляров — синусоид колеблется от 1 до 4 мкм. Такой тип капилляров обеспечивает высокую проницаемость не только для жидкости, но и для белка и клеток крови. Он имеется в селезенке, печени, костном мозге.

Радиус капилляров в среднем составляет 3 мкм (истинный капилляр может иметь диаметр от 2 до 12–14 мкм), а длина 750 мкм.

Таким образом, площадь поперечного сечения капилляра равна в среднем около 30 мкм², а площадь поверхности примерно 14000 мкм² (общая эффективная обменная поверхность). Состояние капиллярного русла характеризуется отношением числа функционирующих капилляров к нефункционирующим. В скелетной мышце в покое функционирует 20–30% капилляров. При интенсивной физической нагрузке количество функционирующих капилляров увеличивается до 60%. При увеличении числа функционирующих капилляров возрастает величина их обменной поверхности, снижается диффузионное расстояние между капиллярами и клетками и улучшается кровоснабжение ткани. Толщина стенки капилляра составляет 0.7–1.5 мкм. Несмотря на небольшую толщину стенки, растяжимость капилляров мала. Это объясняется не столько строением стенки капилляров, сколько механическими свойствами окружающей их соединительной ткани органа.

*Гидростатическое давление* на артериальном конце "усредненного" капилляра равно примерно 30 мм рт.ст., на венозном — 10–15 мм рт.ст. Этот показатель варьирует в различных органах и тканях и зависит от соотношения пре- и посткапиллярного сопротивления, которое и определяет его величину. Так, в капиллярах почек он может достигать 70 мм рт.ст., а в легких — только 6–8 мм рт. ст.

*Транскапиллярный обмен веществ* обеспечивается путем диффузии, фильтрации, реабсорбции и микропиноцитоза. Скорость диффузии высока: 60 л/мин. Легко осуществляется диффузия жирорастворимых веществ ($CO_2$, $O_2$), водорастворимые вещества попадают в интерстиций через поры, крупные вещества — путем пиноцитоза.

Второй механизм, обеспечивающий обмен жидкости и растворенных в ней веществ между плазмой и межклеточной жидкостью, — *фильтрация–абсорбция*. Давление крови на артериальном конце капилляра способствует переходу воды из плазмы в тканевую жидкость. Белки плазмы, создавая онкотическое давление, равное примерно 25 мм рт.ст., задерживают выход воды. Гидростатическое давление тканевой жидкости около 3 мм рт.ст., онкотическое — 4 мм рт.ст. На артериальном конце капилляра силы, обеспечивающие фильтрацию, больше сил, обеспечивающих абсорбцию. На венозном конце капилляра создаются условия для абсорбции. Между объемом жидкости, фильтрующейся на артериальном конце капилляра и абсорбирующейся в венозном конце, существует динамическое равновесие. За сутки через капилляры проходит примерно 8000 л крови, фильтруется 20 л, абсорбируется 18 л жидкости, 2 л возвращается в кровь через лимфатические сосуды. Таким образом, транскапиллярный обмен является одним из механизмов поддержания внутрисосудистого объема циркулирующей крови.

*Линейная скорость* кровотока в сосудах микроциркуляторного русла мала — от 0.1 до 0.5 мм/с. Низкая скорость кровотока обеспечивает длительный контакт крови с обменной поверхностью и создает оптимальные условия для обменных процессов. Характер капиллярного кровотока сложен. При биомикроскопическом исследовании с помощью телевизионного микроскопа может наблюдаться замена

одних функционирующих капилляров другими. Просвет мелких артериол и прекапиллярных сфинктеров меняется, что приводит к периодическим спонтанным изменениям кровотока ("вазомоции"). Форменные элементы, проходя через мелкие капилляры, могут закупоривать их и временно прекращать поступление крови в капилляры. Кровоток в капиллярах может менять направление. Объемный кровоток в микрососудах различных органов неодинаков и зависит, как правило, от уровня метаболизма: чем выше уровень метаболизма, тем больше кровоток.

Отсутствие мышечных клеток в стенке капилляров указывает на невозможность активного сокращения капилляров. Пассивные сужения и расширения капилляров, величина кровотока и количество функционирующих капилляров зависят от тонуса гладкомышечных структур терминальных артериол, метартериол и прекапиллярных сфинктеров.

Процессы транскапиллярного обмена жидкости в соответствии с уравнением Старлинга определяются силами, действующими в области капилляров: капиллярным гидростатическим давлением (*Pc*) и гидростатическим давлением интерстициальной жидкости (*Pi*), разность которых (*Pc*–*Pi*) способствует фильтрации, т.е. переходу жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное; коллоидноосмотическим давлением крови (*Пс*) и интерстициальной жидкости (*Пi*), разность который (*Пс*–*Пi*) способствует абсорбции, т.е. движению жидкости из тканей во внутрисосудистое пространство. Если фильтрация и абсорбция сбалансированы, то наступает "старлинговское равновесие".

Объемная скорость транскапиллярного обмена жидкости (*Qf*) в значительной мере зависит от суммарной площади поверхности функционирующих капилляров и их проницаемости. Следовательно, количественная характеристика объемной скорости транскапиллярного перемещения жидкости может быть произведена по формуле 1, где CFC — коэффициент капиллярной фильтрации, характеризующий площадь обменной поверхности (число функционирующих капилляров) и проницаемость капиллярной стенки для жидкости. Коэффициент имеет размерность мл/мин/100 г ткани/мм рт.ст., т.е. показывает, сколько миллилитров жидкости в 1 мин фильтруется (или абсорбируется) в 100 г исследуемой ткани при изменении капиллярного гидростатического давления на 1 мм рт.ст.; $\sigma$ — осмотический коэффициент отражения капиллярной мембраны, который характеризует реальную проницаемость мембраны не только для воды, но и для растворенных в ней веществ, а также белков.

$$Qf = CFC\ [(Pc - Pi) - \sigma(\Pi c - \Pi i)], \qquad (1)$$

$$CFC = \frac{Qf \cdot 100}{W \cdot \Delta Pc}, \qquad (2)$$

$$Ra = \frac{Pa - Pc}{Q}, \quad (3)$$

$$Rv = \frac{Pc - Pv}{Q}, \quad (4)$$

$$Rt = \frac{Pa - Pv}{Q}, \quad (5)$$

где Qf — объемная скорость фильтрации; Ra — прекапиллярное сопротивление; Pa — артериальное (перфузионное) давление; Q — объемная скорость кровотока через орган; Rv — посткапиллярное сопротивление; Pv — венозное давление; Rt — полное (суммарное) сосудистое сопротивление в органе; W — вес органа.

Скорость транскапиллярного перемещения жидкости может измениться при сдвиге величины CFC и любого из входящих в формулу 1 параметра. Поэтому, количественная оценка фильтрационно-абсорбционного процесса, собственно, и заключается в нахождении величины всех составляющих компонентов этой формулы. По формуле 2 определяется величина CFC практически в любом органе.

Капиллярное и гидростатическое давление определяется соотношением пре- и посткапиллярного сопротивления, поэтому раздельное определение этих параметров и их соотношение является крайне важным для оценки органного кровообращения, особенно оценки сопротивления венозных сосудов. Они определяются по формулам 3 и 4. Полное (суммарное) сосудистое сопротивление в органе определяется общеизвестным способом по формуле Пуазейля (ф.5).

Как следует из вышесказанного, основополагающим параметром для расчета большинства показателей, характеризующих органное кровообращение и микроциркуляцию в нем, является величина Pc — капиллярное гидростатическое давление. Специально разработанные для этого способы позволяют определять этот параметр прямым и косвенным методом.

Таким образом, органное кровообращение характеризуется по многим его составляющим параметрам, которые определяют его макро- и микрогемодинамику и позволяют расшифровать механизмы сопряжения резистивной, емкостной и обменной функций органных сосудов. Следует подчеркнуть, что перфузия органа (или ткани) в режиме стабилизированного расхода крови или при постоянном перфузионном давлении имеет существенное значение для определения сдвигов транскапиллярного обмена жидкости не только в количественном, но и в качественном плане.

Результаты измерения давления в капиллярах мышечного препарата в ответ на электрическую стимуляцию симпатических нервов представлены на рис.7.23. Видно, что при постоянном кровотоке (Q=const) капиллярное гидростатическое давление (ΔPc) увеличива-

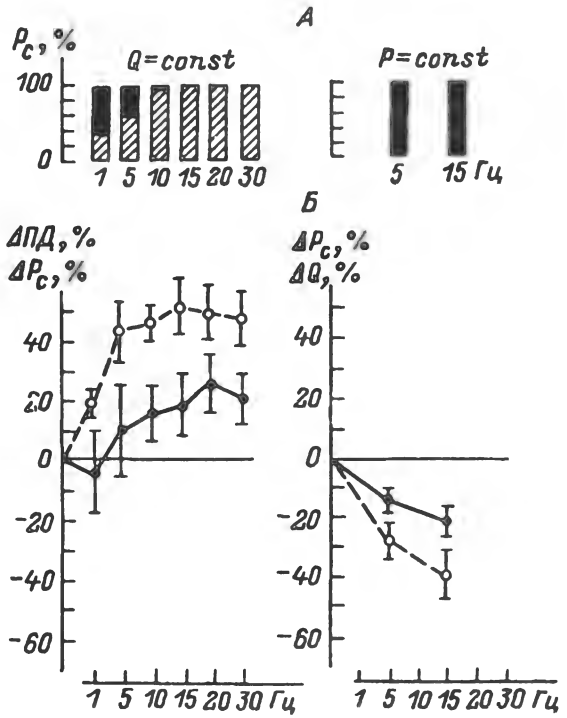



**Рис.7.23.** Зависимость характера (А) и величины (Б) изменений капиллярного гидростатического давления (Рс) в сосудах задней конечности кошек от интенсивности электростимуляции симпатических эфферентных волокон при перфузии с постоянным кровотоком (слева) и постоянным давлением (справа).

На А — процентное соотношение числа случаев уменьшения (зачернено) и увеличения (заштриховано) капиллярного давления.

На Б — средние величины изменений перфузионного давления (ΔПД), капиллярного давления (ΔРс), кровотока (ΔQ) в процентах от исходного уровня.

ется в среднем на 20% при частотах стимуляции нерва 15–30 Гц. При режиме стабилизированного давления в магистральной артерии мышцы (P=const) капиллярное давление в ней в ответ на указанную стимуляцию снижается примерно на ту же величину. Приведенные данные указывают на возможность различий в характере изменений капиллярного гидростатического давления на примененный вазомоторный стимул в зависимости от способа перфузии органа. Увеличение этого давления в ответ на стимуляцию симпатических эфферентов при перфузии мышцы с постоянным объемом кровотока и уменьшение его при постоянном перфузионном давлении приводит, соответственно, к фильтрации или абсорбции жидкости в препарате.

Поскольку даже в экспериментальных исследованиях еще не разработан метод измерения регионарного посткапиллярного сопротивления в условиях естественного кровоснабжения региона, использо-

вание перфузионной техники является необходимым приемом анализа участия указанного сопротивления в изменениях фильтрационно-абсорбционной функции на регионарном уровне. Экстраполяция, получаемых при этом, результатов на интактный организм тем в большей степени корректна, чем больше выбранный режим перфузии адекватен конкретной гемодинамической ситуации. В частности, если при возбуждении симпатического отдела вегетативной нервной системы кровоток через мышцы изменяется относительно слабо на фоне выраженных сдвигов системного артериального давления, то перфузия мышцы в режиме стабилизированного кровотока является более адекватной моделью для выяснения симпатических влияний на транскапиллярное движение жидкости в этой ткани по сравнению с режимом перфузии ее под постоянным давлением.

Количественная оценка объемной скорости перемещения жидкости между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами в скелетных мышцах при стимуляции симпатических эфферентов определяется по указанной выше формуле, для чего, наряду с измерением капиллярного давления, производится также измерение коэффициента капиллярной фильтрации. Изменения этого параметра при электрической стимуляции люмбальной симпатической цепочки представлены на рис.7.24.

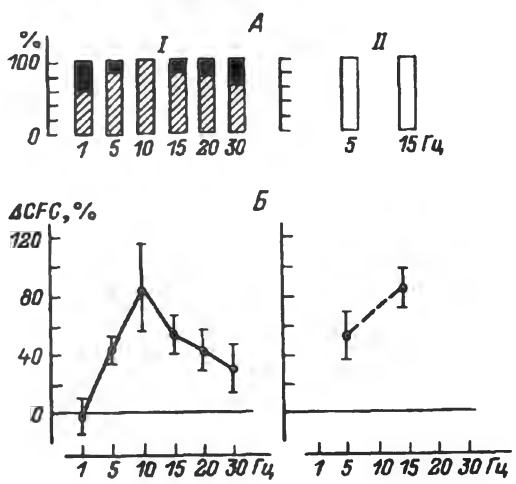



**Рис.7.24.** Влияние электрической стимуляции люмбальной симпатической цепочки на характер (А) и величину (Б) изменений коэффициента капиллярной фильтрации (CFC) сосудов задней конечности при их перфузии в режимах стабилизированного кровотока (I) и давления (II). На А — процентное соотношение числа случаев уменьшения (зачерненная часть столбиков) и увеличения (заштрихованная часть) коэффициента капиллярной фильтрации. На Б — средние величины изменений коэффициента капиллярной фильтрации в процентах от исходного уровня. Цифры под столбиками и диаграммами — частота стимуляции симпатической цепочки в Гц.

В каждом из рассматриваемых режимов имеет место увеличение коэффициента капиллярной фильтрации, причем, значения этого параметра при выбранных для сравнения частотах стимуляции 5 и 15 Гц сопоставимы при обоих способах перфузии. Считается, что сдвиги коэффициента капиллярной фильтрации контролируются работой прекапиллярных сфинктеров (распределителей кровотока). С этой точки зрения, указанные результаты измерения CFC можно интерпретировать таким образом, что активация симпатических нервов в скелетных мышцах вызывает дилататорный эффект на уровне прекапиллярных сфинктеров, т.е. качественно иную реакцию по сравнению с артериями и артериолами. Если считать увеличение коэффициента капиллярной фильтрации обусловленным дилатацией прекапиллярных сфинктеров, то этот феномен можно связать с активацией их $\beta$–адренорецепторов, поскольку высказывается мнение о преобладании $\beta$–адренорецепторов в области прекапиллярных сфинктеров.

Количество транскапиллярно перемещаемой жидкости в 100 г скелетных мышц при раздражении симпатических эфферентов (параметры стимуляции: 6 В, 5 мс, 15 Гц) составляет за 1 мин примерно 0.03 мл; тем не менее, ее общее количество, которое рассчитывается с учетом массы мышечной ткани в организме и длительности повышения капиллярного гидростатического давления, может теоретически (на основе уравнения Старлинга) составить около 6–8% объема циркулирующей крови. Реальная величина перемещаемой между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами жидкости, очевидно, меньше указанной цифры в силу существующей ауторегуляции капиллярного гидростатического давления.

В качестве примера целесообразности и необходимости использования такого рода подходов могут служить результаты исследования механизмов действия некоторых коронарорасширяющих веществ, применяемых в клинике (коринфар, изоптин, сензит, обзидан), которые, как оказалось, весьма эффективны и для сосудов других органов. При этом коринфар, изоптин и сензит примерно в равной мере (зависимой от дозы препарата) вызывали снижение сопротивления сосудов тонкого кишечника и конечности, в то же время наибольшие изменения венозного оттока в сосудах кишечника имели место при применении изоптина, а в сосудах конечности — сензита (рис.7.25). Сопоставление влияния коринфара и обзидана на сосуды кишечника показало, что последний в большинстве случаев вызывает в них повышение перфузионного давления, прекапиллярного сопротивления и отношения пре– к посткапиллярному сопротивлению и всегда — рост посткапиллярного сопротивления, капиллярного гидростатического давления и коэффициента капиллярной фильтрации, в то время как коринфар, аналогичным образом влияя на последние два показателя, остальные сдвигает в противоположном направлении (рис.7.26).

Эти данные свидетельствуют о необходимости более детального изучения механизмов действия вазоактивных препаратов, особенно, применяемых в клинике, ибо при использовании их, как, например,

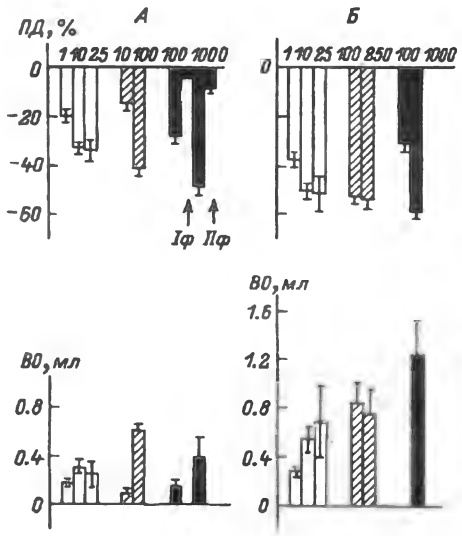



**Рис.7.25.** Величины снижения перфузионного давления (ПД) и увеличения венозного оттока (ВО) в сосудах кишечника (А) и конечности (Б) при введении в кроток возрастающих доз антагонистов $Ca^{2+}$.

Столбики: белые — коринфар, с косой штриховкой — изоптин, черные — сензит.

Цифры над стобиками — доза препарата, в мкг/кг.

Шкалы: вверху — величина уменьшения ПД, в % к исходному, внизу — изменения ВО, в мл. Iф — 1-я фаза, IIф —2-я фаза.

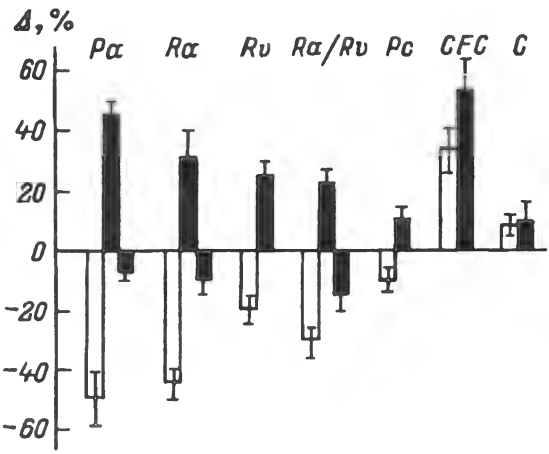



**Рис.7.26.** Характер и величина изменений параметров микро– и макрогемодинамики в сосудах тонкого кишечника при инфузии в его кровоток коринфара и обзидана.

Шкала — изменения параметра, в % к его исходной величине; выше горизонтальной линии — увеличение, ниже — снижение величины. Pa — перфузионное давление, Ra — прекапиллярное, Rv — посткапиллярное сопротивление, Ra/Rv — их отношение, Pc — капиллярное гидростатическое давление, CFC — коэффициент капиллярной фильтрации, C — растяжимость венозных сосудов. Столбики: белые — коринфар (7.5 мкг/мин); черные — обзидан (7.5 мкг/мин).

в изученном случае с целью коронародилатации, возможны одновременные выраженные изменения макро- и микрогемодинамики в других органах, причем, не всегда однозначные. А от характера и величины сдвигов капиллярного давления зависит транскапиллярное перемещение жидкости, что требует внимания у больных с отеком тканей. Основной эффект — расширение прекапиллярных сфинктеров (о чем свидетельствует повышение коэффициента капиллярной фильтрации) достигается при этом обоими препаратами.

Своеобразие терминального сосудистого русла различных органов и тканей отражает и зависит от их функциональных особенностей, прежде всего, от уровня обмена кислорода, интенсивности процессов метаболизма. Так, в различных тканях и органах капилляры образуют сеть определенной плотности в зависимости от их метаболической активности. На основании этих данных введено даже понятие ***"критическая толщина тканевого слоя"***, т.е. наибольшая толщина ткани между двумя капиллярами, которая обеспечивает оптимальный транспорт кислорода и эвакуацию продуктов метаболизма. Чем интенсивнее обменные процессы в органе, тем меньше критическая толщина ткани, т.е. между этими показателями существует обратно пропорциональная зависимость. В большинстве паренхиматозных органов величина этого показателя составляет всего 10–30 мкм, а в органах с замедленными процессами обмена она возрастает до 1000 мкм.

Для оценки функциональной активности ***шунтирующих сосудов*** (артерио-венозных анастомозов) используют возможность перехода частиц, превышающих по размерам диаметр капилляров, из артериального отдела сосудистого русла в венозный.

Оценка функциональной активности артерио-венозных анастомозов по переходу через них надэритроцитарных частиц (превышающих по диаметру эритроциты и капилляр) больше качественная, чем количественная. Она, прежде всего, дает представление о наличии прекапиллярного кровотока через анастомозы большего или меньшего диаметров и, в меньшей степени, отражает количество шунтируемой крови.

При использовании формулы Пуазейля рассчитано, что кровоток через анастомозы может во много раз превышать кровоток по капиллярам. При этом определено, что через анастомоз диаметром 40 мкм может пробрасываться в 250 раз больше крови, чем через капилляр такой же длины, но диаметром 10 мкм. Однако, по другим данным, полученным с использованием меченных изотопами микроядер, через артерио-венозные анастомозы проходит только 1–2% величины сердечного выброса.

Диаметр артерио-венозных анастомозов в разных органах колеблется в широких пределах и составляет: в сердце — 70–170 мкм, в селезенке — 160–170 мкм, в почках — 30–440 мкм, в печени — 100–370 мкм, в тонком кишечнике — 20–180 мкм, в желудке — 40–140 мкм, в легких — 28–500 мкм, в скелетной мускулатуре — 20–40 мкм. Таким образом, диаметр артерио-венозных анастомозов и их "пропускная способность" в разных органах далеко не одинакова,

что объясняется спецификой функций, скоростью метаболизма, величиной кислородного запроса в органах и особенностями строения терминального отдела их сосудистого русла.

## 7.5. Центральная регуляция кровообращения.

Нервная регуляция сердечно-сосудистой системы является мощным инструментом изменения кровообращения. Прямой нервный контроль гладкомышечных клеток сосудов является высшим по сравнению с влиянием на сосуды гуморальных веществ, содержащихся в крови, поскольку он обеспечивает быструю и, если необходимо, локализованную регуляцию. Имеются указания, что гормональные влияния, например, надпочечников, в норме слабее, чем прямое действие симпатических нервов на сердечно-сосудистые эффекторы. С другой стороны, при конкурировании с химическими вазодилататорными метаболитами, образующимися при деятельности органов, вазоконстрикторные волокна могут уступать в своем действии на сосуды.

Из сказанного следует, что нормальное функционирование системы кровообращения в условиях постоянно меняющихся внешних воздействий осуществляется только при участии механизмов регуляции (управления, контроля). Под ***регуляцией физиологических систем*** понимают механизмы, проявляющиеся в ответ на сдвиг физиологической функции и обычно направленные на компенсацию развивающихся эффектов этих воздействий. Термин "регуляция" употребляется только в биологической и физиологической литературе. В технических науках и в междисциплинарных изложениях ему соответствует понятие "управление" и "регулирование".

Теория автоматического регулирования предусматривает две системы регулирования процесса: по ***отклонению*** и по ***возмущению***. В первом случае, речь идет о том, чтобы регулируемая величина всегда была как можно ближе к заданному воздействию, т.е. разность этих сигналов — отклонение или рассогласование — была бы как можно меньше, несмотря на действие внешних возмущений. Во втором случае, имеют в виду, что в системе имеется прямая связь от внешнего воздействия, называемого возмущением, через регулирующее устройство к регулируемой величине.

Примером регуляции по отклонению могут быть механизмы нервной регуляции постоянства артериального давления. В этом случае "объектом управления" являются сердце и сосуды, так как даже небольшие изменения их деятельности легко модулируют уровень артериального давления. "Управляющим устройством" служат центральные структуры, связанные с поддержанием нейрогенного сосудистого тонуса и нервных влияний на сердце. В этом "управляющем устройстве" выделяют "детектор ошибки", определяющий разность между входным сигналом и задающим, и "регулятор" — бульбарный вазомоторный центр, который на входе воспринимает "сигнал ошибки", а управляющий сигнал ориентирует на "объект управления".

Примером регуляции артериального давления по возмущению могут служить барорецепторные рефлексы артериального русла, которые сводят к минимуму колебания системного давления при различных воздействиях (возмущениях) на организм.

Непременным условием рассматриваемого вопроса является ***цель регуляции*** (управления). В физиологии принято употреблять выражение не "цель", а "***физиологическое значение*** (роль)" регуляторного механизма. Основной целью функционирования кровообращения, т.е. важнейшей физиологической ролью (значением) кровообращения является своевременная доставка кислорода, питательных и других веществ, а также жидкости всем клеткам тела, отведение накапливаемых метаболитов и тепла из тканей, и этим — поддержание состава внутренней среды вокруг клеток, необходимого для осуществления их метаболизма и функции.

Две части системы управления — ***управляющее устройство*** и ***объект управления*** образуют вместе контур управления. В кровообращении в качестве объекта управления можно выделить капиллярное русло и течение крови по нему, обеспечивающие питание тканей, тогда управляющими устройствами являются отделы сердечно-сосудистой системы и свойства крови, обеспечивающие необходимый кровоток в капиллярном русле в ходе быстротекущих событий. Локализация управляющего устройства, в целом, устанавливается достаточно четко, особенно, если речь идет о центральной нервной регуляции.

**Спинальный уровень регуляции.** Эффекторными клетками, осуществляющими регуляцию сердца и сосудов на уровне спинного мозга, являются симпатические преганглионарные нейроны. Они обладают спонтанной фоновой импульсной активностью, частота которой коррелирует с изменениями частоты сокращений сердца и колебаний артериального давления. Сложная организация межнейронных связей между симпатическими преганглионарными нейронами свидетельствует о том, что ядра боковых рогов спинного мозга могут обеспечивать преобразования нервных импульсов по дивергентному и конвергентному типу. Таким образом, спинальные нейроны представляют собой важное промежуточное звено по пути нисходящих нейрогенных влияний, адресованных эффекторам в сердечно-сосудистой системе.

Особо стоит вопрос о рефлекторной функции спинного мозга в регуляции кровообращения. Перерезка в эксперименте спинного мозга на уровне шейных и верхних грудных сегментов приводит к значительному снижению (до 60 мм рт.ст.) артериального давления. Однако, если перерезка выполнена в щадящих условиях препаровки (например, при помощи ультразвукового ножа), уже через несколько часов давление восстанавливается практически до нормальных величин. В этих же условиях восстанавливаются и сосудодвигательные рефлексы, возникающие в ответ на раздражение соматических нервов, рецепторов мышц и кожи, механорецепторов брюшины и рецепторов растяжения сердечных камер. Эти факты свидетельствуют,

что спинной мозг при определенных условиях может являться уровнем замыкания рефлексов сердечно-сосудистой системы. В то же время в естественных условиях рефлексы сердечно-сосудистой системы осуществляются при обязательном участии бульбарных и гипоталамических образований головного мозга.

**Бульбарный уровень регуляции.** Современная концепция центральной регуляции кровообращения исходит из возможности существования серии параллельных контуров регуляции, характеризующихся различными уровнями замыкания рефлекторных дуг. Высокая степень автономности этих контуров регуляции не исключает тесного взаимодействия между ними, причем, именно это взаимодействие определяет конечный результат в виде детерминированных, приспособительных реакций сердца и сосудов в ответ на разнообразные внешние и внутренние раздражители.

Современные представления о бульбарных механизмах регуляции кровообращения основаны на исследованиях, в которых показано влияние как перерезок на разных уровнях, так и стимуляции различных бульбарных структур на артериальное давление и частоту сердечных сокращении, а также на импульсации в симпатических и парасимпатических нервах. Раздражение продолговатого мозга и варолиева моста оказывает либо прессорные, либо депрессорные изменения АД в зависимости от локализации раздражающих электродов: прессорные зоны располагаются, как правило, ростральнее и латеральнее депрессорных. При перерезке на уровне ядер лицевого нерва отделяется расположенная ростральнее часть прессорной области, тогда как депрессорная остается интактной. В этом случае снижается артериальное давление и уменьшается импульсация в эфферентных вегетативных нервах. Перерезка продолговатого мозга на уровне задвижки ведет к еще большему снижению давления и полному прекращению импульсации по вегетативным нервам. Бульбарная медиальная депрессорная область оказывает угнетающее тоническое влияние на спинальные преганглионарные нейроны, способные к спонтанной импульсной активности.

Таким образом, латеральные участки бульбарной ретикулярной формации содержат скопления спонтанно активных нейронов, которые через нисходящие пути спинного мозга оказывают стимулирующее влияние на спинальные преганглионарные симпатические нейроны. Эти нейроны образуют *латеральную "прессорную"* область продолговатого мозга. Функции этих нейронов осуществляются в реципрокном взаимодействии с нейронами *медиальной "депрессорной"* зоны.

Указанный медуллярный комплекс, реализующий влияния на сердечно-сосудистую систему через симпатические нервы, называют *бульбарным сосудодвигательным центром*. Функционально он включает в себя и структуры дорзального ядра блуждающего нерва, обеспечивающие тонические кардиоингибиторные влияния. Поэтому, говорят о едином бульбарном центре сердечно-сосудистой системы, получающем информацию от различных рецепторных зон и обеспечивающем поддержание циркуляторного гомеостаза. Это достигается, бла-

годаря реципрокному взаимодействию симпатических и парасимпатических рефлекторных влияний на сердце, а также дозировкой тонических констрикторных влияний симпатических нервов на сосуды.

В вентролатеральных отделах продолговатого мозга сосредоточены образования, соответствующие по своим характеристикам тем представлениям, которые вкладывают в понятие *"вазомоторный центр"*. Здесь сконцентрированы нервные элементы, играющие ключевую роль в тонической и рефлекторной регуляции кровообращения. Активация структур ростральной части вентральных отделов продолговатого мозга увеличивает параметры резистивной функции сосудов, уменьшает емкость органного сосудистого русла и ослабляет его обменную функцию. Возбуждение структур каудальной части вентральных отделов продолговатого мозга ведет к противоположному эффекту указанных сосудистых функций. Нейроны ростральной части вентральных отделов продолговатого мозга являются звеном дуг собственных и сопряженных сосудистых рефлексов, а нейроны каудальной части — модулируют реализацию на сосуды указанных рефлексов.

Сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга оказывает тоническое возбуждающее влияние на преганглионарные симпатические нейроны тораколюмбального отдела спинного мозга. Однако, его влияния являются не единственными связями, конвергирующими на спинальных вегетативных нейронах. Считается, что в медуллярной области происходит переключение нисходящих возбуждающих и тормозных кардиоваскулярных влияний, исходящих из вышележащих отделов центральной нервной системы. С другой стороны, собственная тоническая активность спинальных нейронов в норме до такой степени зависит от нисходящих бульбарных и супрабульбарных влияний, что эти нисходящие влияния полностью доминируют над их спонтанной активностью. Несмотря на то, что сегментарные спинальные вазомоторные рефлексы (например, побледнение кожи над областью внутрибрюшинной воспалительной реакции) могут иметь место, замыкание собственных сердечно-сосудистых рефлексов происходит не ниже, чем на бульбарном уровне. Однако и бульбарный уровень регуляции в естественных условиях модулируется сложной совокупностью нисходящих к нему влияний, среди которых ведущую роль играют нейро-гуморальные влияния гипоталамического происхождения.

**Гипоталамические влияния.** При электрическом или химическом раздражении гипоталамических структур имеют место изменения артериального давления, причем раздражение одной и той же структуры может вызывать как прессорные, так и депрессорные сдвиги. Несмотря на преобладание прессорных элементов и их диффузное распределение по гипоталамусу, концентрация депрессорных элементов в переднем гипоталамусе существенно выше, чем в заднем. Характер реакции на раздражение гипоталамуса зависит не только от места раздражения, но и от его параметров, а также от функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Наиболее

универсальным механизмом реакции сердечно-сосудистой системы на возбуждение гипоталамуса является активация симпатической системы. Типичным результатом возбуждения гипоталамических структур в этом случае является альфа-адренергическая констрикция периферических сосудов в сочетании с положительными хронотропными и инотропными влияниями на сердце.

В то же время симпатические эффекторы гипоталамических влияний могут обусловить и дилатацию периферических сосудов, причем, существует несколько механизмов реализации такого рода влияний. Это может быть, например, симпатическая холинергическая или бета-адренергическая дилатация, а также результат центрального нисходящего гипоталамического торможения бульбарных сердечно-сосудистых центров.

Гипоталамические влияния на кровообращение могут реализовываться не только рефлекторным, но и гуморальным путем. Гипоталамус вместе с гипофизом образуют систему, регулирующую работу большинства эндокринных желез, в том числе и тех, которые участвуют в регуляции кровообращения. Возбуждение гипоталамуса сопровождается выделением вазопрессина в гипофизе и норадреналина в надпочечниках с их последующим действием на сердце и сосуды, а также выделение ренина почками в результате прямых нейрогенных влияний на их юкстагломерулярный аппарат. Конечным результатом этого процесса является повышение артериального давления за счет образования и появления в крови ангиотензина II.

Существенной особенностью гипоталамической регуляции кровообращения является то, что этот отдел центральной нервной системы оказывает дифференцированные влияния на сердце и некоторые сосудистые бассейны. Так, раздражение гипоталамических центров "защитных" реакций организма вызывает увеличение сердечного выброса, повышение артериального давления, сужение сосудов внутренних органов, но при этом имеет место расширение артериальных сосудов скелетных мышц. Стимуляция пищевых центров в латеральном гипоталамусе приводит, наоборот, к расширению сосудов желудочно-кишечного тракта и их сужению в скелетных мышцах.

Гипоталамические нейроны получают сигналы практических от всех экстеро- и интероцепторов организма, включая артериальные барорецепторы, импульсы от которых поступают в передний гипоталамус. Кроме того, гипоталамические нейроны получают информацию об изменениях внутренней среды организма (температуры, кислотности, осмолярности и др.). Следовательно, существует еще одна рефлекторная функция гипоталамуса, физиологический смысл которой заключается в обработке и интеграции этой информации, и включения в общую реакцию сердечно-сосудистой системы, направленную на поддержание гомеостазиса. Эта функция гипоталамуса включает в себя и контроль деятельности ниже лежащих бульбарных и спинальных структур, ответственных за регуляцию кровообращения.

Важная роль гипоталамуса заключается также в координации кровообращения с другими висцеральными и соматическими функциями. В частности, известно, что некоторым эмоциональным состоя-

ниям, связанным с активацией гипоталамических структур, соответствуют и определенные изменения гемодинамики. Поэтому считается, что гипоталамус осуществляет координацию соматомоторных и вегетативных проявление эмоционального поведения.

**Кортикальные влияния.** Хотя изучению роли коры больших полушарий в регуляции кровообращения уделялось пристальное внимание, результаты таких исследований до настоящего времени весьма противоречивы. В экспериментах на животных показано, что удаление обоих полушарий не вызывает каких-либо существенных изменений кровообращения. В то же время электрическая стимуляция участков лобной и теменной областей коры ведет к изменениям артериального давления в результате сужения или расширения сосудов, причем, в зависимости от параметров раздражения стимуляция одних и тех же точек может вызвать как вазоконстрикцию, так и вазодилатацию.

Если наличие коркового компонента показано в реализации безусловнорефлекторных реакций кровеносных сосудов, то влияние коры больших полушарий на сердце связано с высшей нервной деятельностью — реализацией эмоциональных, поведенческих реакций и условных рефлексов. Последние, по-видимому, могут образовываться лишь на основе сопряженных кардиальных рефлексов. Изменения кровообращения, обусловленные собственными рефлексами сердечно-сосудистой системы, воспроизвести условнорефлекторным путем не удалось. Условнорефлекторные реакции сердца являются основной частью сложных поведенческих рефлексов. У человека эти реакции могут быть вызваны и словесными раздражителями (речевыми сигналами). Однако, произвольно изменить параметры сердечной деятельности можно только косвенным путем, через заведомо управляемые системы: дыхание или скелетную мускулатуру, а также в некоторых случаях произвольно — изменяя эмоциональное состояние организма.

Важное значение имеют кортикальные механизмы в реализации изменений кровообращения при стрессовых и невротических состояниях человека. В исследовании этих вопросов наиболее продуктивным является сочетание физиологических и психологических методов.

**Общая схема центральной регуляции.** На рис.7.27 представлена общая схема организации центральных звеньев нервной регуляции кровообращения. Сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга состоит из двух зон (А и Б), одна из которых определяет сужение сосудов (А′), ускорение и усиление сердцебиений ($А^{II}$), тогда как другая — расширение сосудов (Б′) и замедление частоты сокращений сердца ($Б^{II}$). Тонически активные нейроны зоны А непосредственно или через промежуточные нейроны возбуждает преганглионарные и ганглионарные симпатические нейроны, иннервирующие сердце и сосуды, и в то же время тормозят нейроны зоны Б. Последние активируются сигналами барорецепторов сердечно-сосудистой системы. Через короткие внутрицентральные пути нейроны

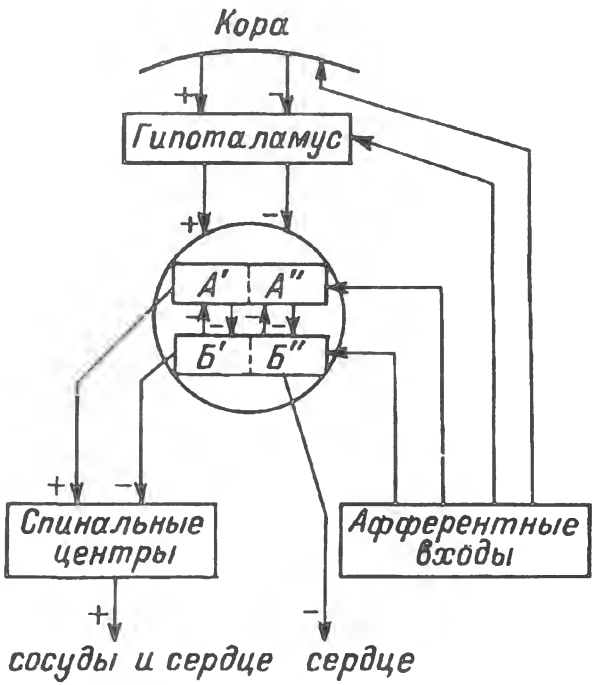



**Рис.7.27.** Схема организации центральных звеньев нервной регуляции сердечно-сосудистой системы. Объяснение в тексте.

зоны Б тормозят нейроны зоны А, а посредством нисходящих тормозных путей — и преганглионарные симпатические нейроны. Кроме того, через моторное ядро блуждающих нервов нейроны зоны Б влияют на ганглионарные парасимпатические нейроны сердца. В результате обе зоны (А и Б), получая основную сигнализацию от рецепторов сердечно-сосудистой системы, являются основой поддержания кровообращения, сочетательно подвергая сердце тоническому контролю тормозных вагусных и возбуждающих симпатических волокон, тогда как постоянный контроль сосудов обеспечивается только симпатическими вазоконстрикторными волокнами.

Афферентная нервная система является источником сигналов собственных и сопряженных рефлексов. Вход первых ограничен продолговатым мозгом, причем барорецепторы сердечно-сосудистой системы связаны с зоной Б, а хеморецепторы — с зоной А. С последней связаны также и некоторые афференты сопряженных рефлексов (от рецепторов кожи, мышц и внутренних органов), хотя организация этих связей известна лишь в общих чертах.

Поскольку сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга регулирует основные параметры системной гемодинамики, даже будучи

отключенным от связей с вышележащими нервными структурами, он функционирует как истинный "центр", обладающий значительной независимостью. Следовательно, супрабульбарные структуры признаются несущественными ни для прямой тонической регуляции кровообращения, ни для осуществления сердечно-сосудистых рефлексов. В то же время при общих реакциях организма (поведенческих, эмоциональных, стрессорных и др.) кора мозга, гипоталамус и другие супрабульбарные структуры могут вмешиваться в деятельность сердечно-сосудистой системы, изменяя путем нисходящих (модулирующих) влияний возбудимость бульбарного центра.

Вазомоторные центры спинного мозга самостоятельного значения в регуляции кровообращения не имеют. Действующими элементами спинального уровня являются лишь симпатические преганглионарные нейроны, которые входят в состав эфферентного звена бульбарных рефлекторных дуг. Только в случае травм, приводящих к утрате связей продолговатого мозга со спинным, последний, спустя некоторое время, приобретает способность осуществлять вазомоторные рефлексы на импульсы спинномозговых афферентов.

## 7.6. Лимфообращение

Основной функцией лимфатической системы является резорбция из интерстиция белков и других веществ, вышедших в него из кровеносного русла и неспособных вновь вернуться в кровоток через кровеносные капилляры, с последующей транспортировкой этих веществ и жидкости по лимфатическим сосудам в венозную систему.

Поскольку в указанной системе транспорт жидкости и включенных в нее веществ осуществляется по пути: кровеносное русло — интерстиций — лимфатические сосуды (лимфообразование и лимфоток) — кровеносное русло, это является основанием для использования термина "*лимфообращение*". От функционального состояния лимфообращения во многом зависит обеспечение циркуляторного гомеостазиса организма. В этом плане роль лимфатической системы не ограничивается жидкостью и белками, но включает ряд других веществ (липиды, клеточные элементы, многие гормоны и ферменты).

Физиологическая характеристика интерстиция и лимфообразования представлена в главе 2, поэтому здесь рассматриваются только вопросы лимфотока.

У взрослого человека за сутки из кровеносного русла в интерстиций выходит около 20 л жидкости, из которой 2–4 л в виде лимфы возвращается в кровеносную систему по лимфатическим сосудам. Вместе с жидкостью из крови в интерстиций за сутки мигрирует 50–100% всех циркулирующих в плазме белков. Значительная часть их должна возвратиться в кровеносное русло, что и достигается, благодаря функционированию лимфатической системы, регулирующей экстраваскулярное обращение плазменных белков. Увеличение объема интерстициальной жидкости ведет к повышению резорбирующей функции лимфатической системы. При этом деятельность ее направлена на нормализацию объема интерстициальной

жидкости как путем ускорения вывода избытка ее из тканей в кровь, так и частичного депонирования в лимфатической системе.

Находящаяся в интерстиции, жидкость движется по направлению к лимфатическим капиллярам по так называемым *соединительно-тканным пре-* или *паралимфатическим транспортным путям.* Примером такого пути могут служить пространства Диссе в печени, с одной стороны, ограниченные кровеносными синусоидами, а с другой — "балочками" из клеток печени. Лимфатические капилляры окружают "кольцом" фрагменты сети кровеносных капилляров и топографически связаны с посткапиллярными венулами. Это создает предпосылки для возникновения градиентов давления на границе раздела интерстициальная жидкость — терминальная лимфа, определяющих в интерстициальном пространстве направление перемещения жидкости и белка и поступление их в корни лимфатической системы. Последние сообщаются с интерстициальным пространством через отверстия в эндотелиальной выстилке лимфатических капилляров.

Основными путями попадания крупно- и жидкодисперсных частиц в просвет лимфатических капилляров являются: а) места соединения эндотелиальных клеток, б) пиноцитозные пузырьки, в) цитоплазма эндотелиальной клетки. Когда гидростатическое давление в тканях становится выше, чем в лимфатическом капилляре, проникающая в него жидкость растягивает межэндотелиальные соединения. При этом эндотелиальная клетка, не связанная с фиксирующими волокнами и контактирующая в обычных условиях с другой клеткой, свободно отгибается в просвет сосуда, открывая для крупных молекул доступ в лимфатический капилляр. Этому содействует, приводящее к накоплению интерстициальной жидкости, повышение осмотического давления в интерстиции, при котором набухание тканей вызывает натяжение фиксирующих волокон и расширение лимфатических капилляров.

Макромолекулы и частицы диаметром 3–50 мкм проникают в просвет лимфатических капилляров через эндотелиальные клетки с помощью пиноцитозных пузырьков или везикул. Этим путем в лимфатические капилляры проникают белки, хиломикроны, жидкость и ионы.

Лимфатическая система состоит из мелких внутриорганных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из лимфатических капилляров; внеорганных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из органов в лимфатические узлы; внеорганных лимфатических сосудов, отводящих лимфу из лимфатических узлов; крупных лимфатических сосудов — стволов и протоков, отводящих лимфу в венозную систему.

Форма лимфатических сосудов, преимущественно, цилиндрическая. Она отличается от вида артерий и вен чередованием многочисленных, сменяющих друг, друга расширений и сужений, придающих им сходство с четками, что объясняется наличием в этих сосудах многочисленных клапанов.

Клапаны лимфатических сосудов препятствуют обратному току лимфы. Благодаря им, при сокращении стенки лимфатического со-

суда лимфа течет только в центрипетальном направлении. Клапаны и стенка лимфатического сосуда в структурном и функциональном отношении составляют единое целое. Клапаны имеют створки — парные, расположенные друг против друга, полулунные складки интимы. Створки имеют два края, один из них прикреплен к стенке сосуда в месте его сужения, другой — свободно свисает в просвет сосуда.

Часть лимфатического сосуда между двумя клапанами называется ***лимфангион***, или клапанный сегмент. В лимфангионе различают мышцесодержащую часть, или мышечную манжетку, и область прикрепления клапана, в которой мускулатура развита слабо или отсутствует.

Поскольку средняя и адвентициальная оболочки не имеют нервных окончаний, активность лимфангионов считается миогенной. Лимфатическим сосудам свойственны: фазные ритмические сокращения, медленные волны, тонус. ***Фазное ритмическое сокращение*** представляет собой быстрое сужение отдельного участка сосуда, сменяемое быстрым расслаблением. Эта активность может быть спонтанной или вызванной (растяжением, повышением температуры, гуморальными воздействиями). Фазные ритмические сокращения следуют с частотой 10–20 в/мин.

***Медленные волны*** представляют собой колебания просвета сосуда неодинаковой продолжительности и амплитуды. Продолжительность медленной волны может составлять от 2 до 5 мин. Эти волны лимфатических сосудов непостоянны, появляются спонтанно или в ответ на действие вазоактивных веществ.

***Тонус лимфатических сосудов*** является отражением активности их тонических клеток, модулируемой местными, гуморальными или нервными факторами. В естественных условиях тонус гладких мышц лимфатических сосудов обуславливает определенную жесткость их стенок, препятствуя перерастяжению последних, создает исходный фон для фазных сокращений, поддерживает внутрисосудистое давление, необходимое для реализации фазной активности. Изменения тонуса лимфатических сосудов лежит в основе регуляции объема лимфатической системы.

На объем и состав лимфы влияет и наличие в системе ***лимфатических узлов***. У человека их примерно 460. Функции лимфатических сосудов — гемопоэтическая, иммунопоэтическая, защитно-фильтрационная, обменная, резервуарная, пропульсивная. Лимфатические узлы выполняют роль не только механического, но и биологического фильтра, задерживающего поступление в кровь инородных частиц, бактерий, клеток злокачественных опухолей, токсинов, чужеродных белков. К узлу обычно подходят 2–4 приносящих сосуда, а выходят 1–2 выносящих. Соответственно считается, что в обычных условиях количество послеузловой лимфы в среднем в 3 раза меньше, чем доузловой. Сопротивление узлов току перфузата в несколько раз больше, чем в лимфатических сосудах, возможно поэтому, входящие в узел лимфатические сосуды обладают более мощным слоем гладкомышечных клеток, чем выходящие. Роль узла

заключается не только в создании сопротивления току лимфы и замедления ее движения, но и в депонировании лимфы, перераспределении жидкости между кровью и лимфой. При возникновении венозного застоя лимфатические узлы увеличиваются на 40–50%.

Лимфатические узлы содержат гладкомышечные элементы и могут, поэтому, сокращаться при нейрогуморальных или местных влияниях: они обладают сходной с лимфатическими сосудами сократительной активностью. Так, в брыжеечном лимфоузле отмечены спонтанные изменения давления с амплитудой 2–5 см водн.ст., временами давление в нем снижалось до отрицательных величин, а на максимуме процессов пищеварения давление повышалось до 15–17 см водн.ст.

Лимфатические узлы, кровоснабжение которых очень обильно, содержат фагоцитарные клетки, разрушающие чужеродные вещества, которые поступают в узлы с лимфой. Они также вырабатывают лимфоциты и плазматические клетки и синтезируют антитела. Лимфатические узлы играют роль мощных защитных барьеров против бактерий, попадающих в организм.

Содержимое двух больших терминальных каналов — правого и левого грудных протоков — поступает, соответственно, в правую и левую подключичные вены у их соединения с яремными венами. Из того, что суточный ток лимфы колеблется между 2 и 4 л и что размеры лимфатической системы только незначительно меньше размеров кровеносной системы, следует, что ток лимфы осуществляется медленно. Скорость движения варьирует в широких пределах в различных магистральных и органных лимфатических сосудах. Так, лимфоток в грудном протоке собаки составляет 0.03–0.4 мл/мин, в кишечнике — 0.06–0.2 мл/мин, в печени — 0.01–0.2 мл/мин, в миокарде — 0.01–0.06 мл/мин, в почке и конечности — 0.01–0.07 мл/мин. У человека лимфоток в грудном протоке колеблется от 0.4 до 1.3 мл/кг/мин.

Ток лимфы по сосудам зависит от многих условий: натощак или после еды, в состоянии покоя или движения находился организм в момент взятия лимфы и др. Известно, что в процессе пищеварения, после приема воды, перехода в кишечник жира или физиологического раствора лимфоток увеличивается в несколько раз. Движение лимфы по сосудам зависит от ряда факторов: внесосудистых — сокращений скелетных мышц, перистальтики кишечника, дыхательных экскурсий грудной клетки, пульсаций рядом лежащих артерий; внутрисосудистых — vis a tergo, лимфообразования, сократительной активности стенок лимфатических сосудов.

Уменьшение онкотического давления белков плазмы или повышение венозного (и, соответственно, капиллярного) давления ведет к увеличению объема оттекающей лимфы. Любые водные нагрузки, вызывающие увеличение объема циркулирующей крови, приводят к увеличению лимфотока. Повышение венозного давления в портальной системе на 1–2 см водн.ст. увеличивает лимфоток из печени в 10–12 раз. Степень зависимости лимфотока от эффективного фильтрационного давления в различных органах обусловлена различиями в проницаемости кровеносных капилляров. Эффективное фильтра-

ционное давление в конечности составляет 0.3–0.5 мм рт.ст.

Не вся лимфа, резорбированная из тканей и поступившая в собирающие лимфатические сосуды, достигает лимфовенозных анастомозов на шее у млекопитающих. Количество лимфы, вытекающей из грудного протока и попавшей в венозное русло, значительно меньше общего объема лимфы, которые оттекает из различных областей тела в магистральные собирающие лимфатические сосуды. В лимфатическом узле осуществляется переход воды из лимфатических сосудов в кровеносные, а также депонирование лимфы в синусах узла

Существование системы лимфатических сосудов только у позвоночных считается свидетельством наибольшего совершенства их интерстиция, а сам аппарат лимфатических сосудов — наисовершеннейшей системой интерстиция, которая не обязательно необходима для примитивной жизни тканей (она отсутствует у беспозвоночных).

Нервные волокна достигают лимфатических сосудов по ходу vasa vasorum; степень развития гладких мышц лимфатических сосудов коррелирует с их иннервацией. Там, где мускулатура стенки лимфатических сосудов достигает большей степени развития, она содержит мышечные и адвентициальные вегетативные нервные сплетения.

Лимфатические сосуды снабжены адренергическими и холинергическими нервными волокнами. Эти волокна из периадвентициальных сплетений артерий распространяются на сопровождающие их вены и близлежащие лимфатические сосуды, образуя на них сплетения. Интенсивность иннервации лимфатических сосудов в 2–2,5 раза слабее, чем артерий. Адренергические и холинергические волокна концентрируются в местах перехода лимфатических сосудов малого диаметра в более крупные, а также в местах расположения клапанов.

Возбуждение симпатических нервов вызывает сокращение лимфатических сосудов, возбуждение парасимпатических — как сокращение, так и расслабление (зависит от исходного тонуса и ритмической активности сосуда). Грудной проток, брыжеечные лимфатические сосуды имеют двойную иннервацию — симпатическую и парасимпатическую (волокна блуждающего нерва), в то время как крупные лимфатические сосуды конечностей иннервируются симпатическим отделом нервной системы. В магистральных и периферических лимфатических сосудах учащение ритма фазных сокращений достигается активацией $\alpha$–адренорецепторов мембраны миоцитов. Торможение ритма спонтанных сокращений лимфатических сосудов осуществляется двойным тормозным механизмом: посредством выделения АТФ и путем активации $\beta$–адренорецепторов.

Адреналин вызывает усиление тока лимфы и повышение давления в грудном протоке, увеличивает частоту и амплитуду спонтанных сокращений лимфососудов брыжейки. Внутривенное введение гистамина увеличивает ток лимфы в грудном протоке и кишечном стволе, не только влияя на моторику сосудов, но и повышая проницаемость лимфатических капилляров. Малые концентрации гистамина стимулируют спонтанный ритм и повышают тонус лимфатических

сосудов, высокие концентрации — тормозят фазную сократительную активность и увеличивают тоническое сокращение. Аналогично действует на лимфатические сосуды гепарин. АТФ тормозит ритмические сокращения грудного протока и брыжеечных лимфатических сосудов. Серотонин вызывает сокращение просвета грудного протока и брыжеечных сосудов, величина их сокращения зависит от дозы серотонина, но превышает сокращение, вызываемое максимальными концентрациями гистамина и норадреналина. Спонтанные ритмические сокращения лимфатических сосудов прекращаются в бескальциевой среде или при блокаде кальциевых каналов. В отличие от фазных, тонические сокращения этих сосудов в аналогичных условиях практически не уменьшаются. Лимфангионы с высоким исходным ритмом при гипоксии сохраняют ритм и амплитуду ритмических сокращений дольше, чем лимфангионы с более низкими показателями фазной активности. В лимфангионах с редким исходным ритмом гипоксия приводит к урежению ритма и снижению амплитуды фазных сокращений, с последующим полным торможением ритмических сокращений (через 25–30 мин). В низких концентрациях ионы калия вызывают увеличение частоты фазных сокращений лимфатических сосудов, в более высоких — увеличение тонических сокращений. Гиперкальциевый раствор увеличивает амплитуду спонтанных сокращений, гипокальциевый — подавляет амплитуду и ритм фазных сокращений. Уменьшение в среде ионов натрия вызывает увеличение частоты сокращений и снижение амплитуды спонтанных фазных сокращений лимфатических сосудов. Наркоз подавляет их ритмическую сократительную активность.

Достигнутые успехи в области пересадки почек и трансплантации других органов указывают на то, что наряду с планомерным сокращением емкости лимфатического аппарата путем экстирпации крупных лимфатических узлов, тимуса и селезенки с целью сокращения продукции антител, можно получить благоприятные эффекты и в результате удаления больших количеств лимфы, подавляя, тем самым, метаболизм лимфоцитов и белков. Установлено, что при фистуле грудного протока у человека за 4 дня теряется 20-кратное количество всех циркулирующих лимфоцитов. Если на этом фоне производится трансплантация почки, то отторжение трансплантата в ходе первичного послеоперационного периода не происходит.

Лимфу в экспериментальных исследованиях на животных или в клинической лимфологии у человека забирают не из капилляров, что технически очень сложно или невозможно, а из крупных доузловых или послеузловых сосудов и грудного протока, через который проходит лимфа, дренируемая от 3/4 тела. Лимфа из лимфатических сосудов может существенно отличаться от капиллярной в силу проницаемости стенки лимфатических сосудов для низкомолекулярных веществ и воды. Считается, что проницаемость лимфатических сосудов уменьшается от периферии к центру. Связывают это с появлением у последних базальной мембраны и гладкой мускулатуры, увеличением количества эластических и коллагеновых волокон, уплотнением межэндотелиальных щелей.

Итак, основной движущей силой лимфотока является собственная сократительная активность лимфатических сосудов и узлов. При этом среднее внутрилимфатическое давление колеблется в небольших пределах, обусловленных фазами сокращений лимфососудов по типу перистальтической волны. Поступление лимфы из регионарных отделов в грудной проток не должно зависеть от внутрисосудистого давления в последнем, а в условиях постоянства давления в лимфатических узлах обмен в них между лимфой и кровью должен быть стабильным. Но нейрогуморальные влияния, физические и фармакологические воздействия влияют на сократительную активность лимфатических сосудов и узлов, на их емкость и пропускную способность, а также на обменные процессы в лимфатических узлах. Это отражается и на объеме лимфы, и на концентрации в ней белка.

# Глава 8. Функции дыхания*

Общим для всех живых клеток является процесс расщепления органических молекул последовательным рядом ферментативных реакций, в результате чего высвобождается энергия. Практически любой процесс, при котором окисление органических веществ ведет к выделению химической энергии, называют *дыханием*. Если для него требуется кислород, то дыхание называют *аэробным*, а если же реакции идут в отсутствии кислорода — *анаэробным* дыханием. Для всех тканей позвоночных животных и человека основным источником энергии являются процессы аэробного окисления, которые протекают в митохондриях клеток, приспособленных для превращения энергии окисления в энергию резервных макроэргических соединений типа АТФ. Последовательность реакций, посредством которых клетки организма человека используют энергию связей органических молекул, называется *внутренним, тканевым* или *клеточным* дыханием.

Под дыханием высших животных и человека понимают совокупность процессов, обеспечивающих поступление во внутреннюю среду организма кислорода, использование его для окисления органических веществ и удаление из организма углекислого газа.

Функцию дыхания у человека реализуют: 1) внешнее, или легочное, дыхание, осуществляющее газообмен между наружной и внутренней средой организма (между воздухом и кровью); 2) кровообращение, обеспечивающее транспорт газов к тканям и от них; 3) кровь как специфическая газотранспортная среда; 4) внутреннее, или тканевое, дыхание, осуществляющее непосредственный процесс клеточного окисления; 5) средства нейрогуморальной регуляции дыхания.

Результатом деятельности системы внешнего дыхания является обогащение крови кислородом и освобождение от избытка углекислоты. Изменение газового состава крови в легких обеспечивают три процесса; 1) непрерывная вентиляция альвеол для поддержания нормального газового состава альвеолярного воздуха, 2) диффузия газов через альвеолярно-капиллярную мембрану в объеме, достаточном для достижения равновесия давления кислорода и углекислого газа в альвеолярном воздухе и крови; 3) непрерывный кровоток в капиллярах легких в соответствии с объемом их вентиляции.

* В подготовке главы принимал участие Л.В.Надежкин

## 8.1. Дыхательный акт и вентиляция легких.

Количество воздуха, находящееся в легких после максимального вдоха, составляет общую емкость легких, величина которой у взрослого человека составляет 4200–6000 мл (рис.8.1). Она состоит из жизненной емкости легких, представляющей собой то количество воздуха (3300–4800 мл), которое выходит из легких при максимально глубоком выдохе после максимально глубокого вдоха, и остаточного воздуха (1100–1200 мл), который еще остается в легких после максимального выдоха.

Жизненная емкость составляет три легочных объема: ***дыхательный объем***, представляющий собой объем (400–500 мл) воздуха, вдыхаемый и выдыхаемый при каждом дыхательном цикле; ***резервный объем вдоха*** (дополнительный воздух), т.е. тот объем (1900–3300 мл) воздуха, который можно вдохнуть при максимальном вдохе после обычного вдоха; ***резервный объем выдоха*** (резервный воздух), т.е. объем (700–1000 мл), который можно выдохнуть при максимальном выдохе после обычного выдоха. При спокойном дыхании после выдоха в легких остается резервный объем выдоха и остаточный объем. Сумму этих объемов называют ***функциональной остаточной емкостью,*** а также нормальной емкостью легких, емкостью покоя, емкостью равновесия, буферным воздухом.

**Биомеханика дыхательного акта.** Аппарат вентиляции состоит из двух анатомо-физиологических образований: грудной клетки с дыхательными мышцами и легких с дыхательными путями. Грудной отдел позвоночника и грудины с укрепленными на них 12 парами ребер и дыхательными мышцами наряду с диафрагмой образуют жесткий, подвижный, обладающий эластичностью футляр для легких, который изменяет свой объем вследствие сокращений дыхательных мышц.

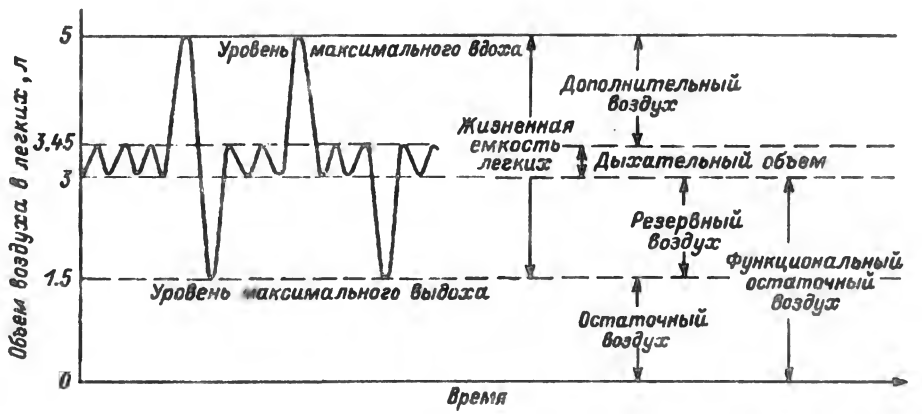



**Рис.8.1.** Легочные объемы и емкости.

***Дыхательные мышцы,*** благодаря которым осуществляются периодические изменения объема грудной клетки, относятся к поперечнополосатой скелетной мускулатуре, но они отличаются от других скелетных мышц. Во-первых, это единственные скелетные мышцы, от которых зависит жизнь; поэтому на протяжении всей жизни они должны ритмически сокращаться. Во-вторых, они находятся как под произвольным, так и непроизвольным контролем.

Различают ***основные*** и ***вспомогательные*** дыхательные мышцы. К первым относят диафрагму и межреберные мышцы, обеспечивающие вентиляцию легких в физиологических условиях. К вспомогательным относят мышцы шеи, часть мышц верхнего плечевого пояса, мышцы брюшного пресса, принимающие участие в форсированном вдохе или выдохе в обстоятельствах, затрудняющих вентиляцию легких. Легкие, находящиеся внутри грудной клетки, отделены от ее стенок плевральной полостью (щелью). В грудной клетке они находятся в растянутом состоянии. За счет того, что легкие обладают ***эластичностью*** (эластичность — сочетание растяжимости и упругости), давление в межплевральном щелевидном пространстве (так называемое ***плевральное давление***) меньше альвеолярного на величину, обусловленную эластической тягой легких. Давление в плевральной щели может быть измерено путем прокола грудной стенки полой иглой, соединенной с манометром. Как только игла попадает в плевральное пространство, манометр показывает давление ниже атмосферного. Плевральное давление поэтому часто называют отрицательным, принимая уровень атмосферного давления за нуль V. После спокойного выдоха оно ниже атмосферного примерно на 6 мм рт.ст., а во время спокойного вдоха — на 9 мм рт.ст.

Отрицательное давление в плевральной полости стремится сжать грудную клетку, а эластическая тяга самой грудной клетки направлена в противоположную от тяги легких сторону (что облегчает вдох). Соотношение указанных сил определяет уровень спокойного дыхания и величину объема воздуха в легких после выдоха — так называемую функциональную остаточную емкость. Когда глубина вдоха становится выше 70% жизненной емкости, эластичность грудной клетки начинает противодействовать вдоху и ее тяга уже направлена в ту же сторону, что и эластическая тяга легочной ткани.

Акт вдоха совершается в результате увеличения объема грудной полости, происходящего при подъеме ребер и опускании купола диафрагмы. Диафрагма является наиболее сильной мышцей вдоха, обеспечивающей примерно 2/3 вентиляции. При сокращении купол диафрагмы уплощается и объем грудной полости увеличивается по вертикали. Приподнимание ребер при вдохе осуществляется за счет сокращения наружных межреберных мышц. Эти мышцы при сокращении должны были бы сближать ребра, так как сила, прилагаемая к точкам прикрепления на верхних и нижних ребрах, одинакова. Но при косом расположении этих мышц плечо и момент силы у верхнего ребра всегда меньше, чем у нижнего. Поэтому при сокращении мышц ребра приподнимаются, что увеличивает сечение грудной клетки как в передне-заднем, так и в поперечном направлении.

Увеличение объема грудной клетки при сокращении мышц вдоха приводит к уменьшению давления в плевральной полости. В результате этого воздух в легких расширяется, а давление его становится ниже атмосферного. Вследствие образующейся разности между давлением в окружающей среде и в альвеолах наружный воздух поступает по трахеобронхиальным путям в альвеолы.

Во время вдоха мышцы преодолевают ряд сил: 1) эластическое сопротивление грудной клетки (после достижения 70% жизненной емкости) и внутренних органов, отдавливаемых книзу диафрагмой; 2) эластическое сопротивление легких; 3) динамическое (вязкое) сопротивление всех перемещаемых тканей; 4) аэродинамическое сопротивление дыхательных путей; 5) тяжесть перемещаемой части грудной клетки; 6) силы, обусловленные инерцией перемещаемых масс.

***Энергия мышц,*** затраченная на преодоление всех видов динамического сопротивления (обусловленного трением), переходит в тепло и в дальнейшем процессе дыхания не участвует. Остальная часть энергии мышц переходит в потенциальную энергию растяжения всех эластических тканей и потенциальную энергию тяжести перемещаемой части грудной клетки. При расслаблении мышц вдоха под действием эластических сил грудной клетки и внутренних органов и силы тяжести грудной клетки ее объем уменьшается — происходит выдох, который при спокойном дыхании является пассивным актом. При активном форсированном выдохе к перечисленным силам присоединяется сокращение внутренних межреберных мышц и мышц брюшного пресса.

Уменьшение объема грудной клетки при выдохе приводит к повышению ***плеврального давления.*** В результате этого и под действием эластической тяги легких воздух в альвеолах сжимается, его давление становится выше атмосферного, и он начинает выходить наружу. Когда эластическая тяга легких уравновесится понижающимся давлением в плевральной полости, выдох заканчивается. Таким образом, действие дыхательных мышц на легкие осуществляется не непосредственно, а через изменение давления в плевральной полости. Непосредственной же причиной движения воздуха через дыхательные пути при вдохе и выдохе являются колебания ***альвеолярного давления.***

В зависимости от того, связано ли расширение грудной клетки при нормальном дыхании преимущественно с поднятием ребер или уплощением диафрагмы, различают ***грудной*** (реберный) и ***брюшной*** типы дыхания. При грудном типе дыхание обеспечивается, в основном, за счет работы межреберных мышц, а диафрагма смещается пассивно в соответствии с изменением внутригрудного давления. При брюшном типе дыхания в результате мощного сокращения диафрагмы не только понижается внутриплевральное давление, но и одновременно повышается внутрибрюшное. Этот тип дыхания более эффективен, так как при нем сильнее вентилируются легкие и облегчается венозный возврат крови от органов брюшной полости к сердцу.

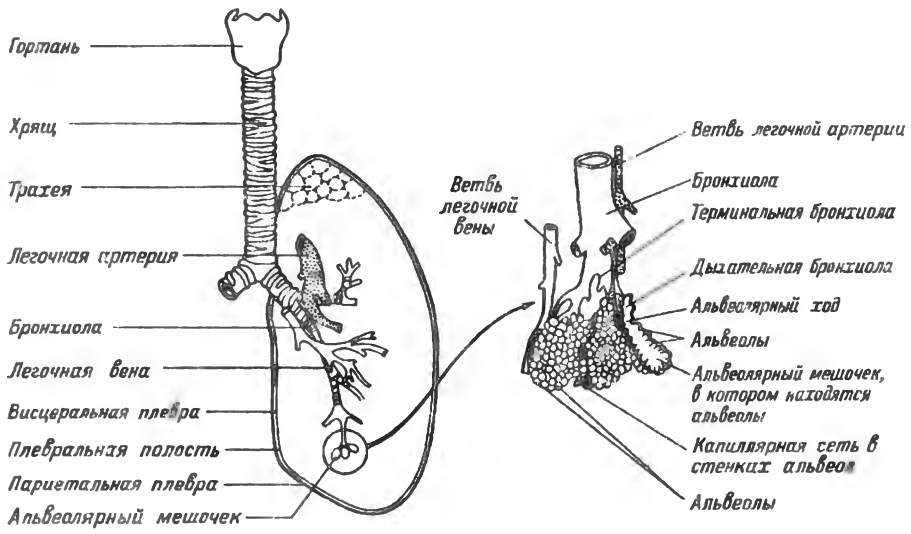



**Рис.8.2.** Схема строения легких человека.

Если вскрыть грудную клетку — произвести ***пневмоторакс***, то стремление легких к спадению за счет их эластической тяги проявится в полной мере — легкие займут так называемый ***объем коллапса,*** который значительной меньше, чем остаточный объем. Вентиляция легких при разгерметизации плевральной полости становится невозможной, поскольку при изменении объема грудной клетки воздух движется не через дыхательные пути, а через искусственно созданное отверстие в стенке грудной клетки.

Соответственно, структурным и функциональным характеристикам легкие делят на ***воздухопроводящие*** (дыхательные) пути и ***альвеолы***, составляющие респираторную зону, в которой непосредственно осуществляется газообмен (рис.8.2).

Основная функция воздухопроводящих путей состоит в доставке воздуха в респираторную зону. Воздухоносные пути подразделяют на ***верхние*** и ***нижние***. К верхним относят носовые ходы, полость рта, носоглотку, придаточные пазухи носа, к нижним — гортань, трахею и все бронхи, вплоть до их конечных ответвлений. Узким местом в гортани является голосовая щель, имеющая максимальную ширину около 7 мм. При вдохе голосовая щель расширяется, а при выдохе — сужается.

Трахея у взрослого человека имеет длину около 12 см и диаметр 16–27 мм. На уровне 5-го грудного позвонка она делится на правый и левый главные бронхи, которые затем последовательно делятся по типу дихотомии. Каждое последовательное деление ветвей бронхиального дерева по типу дихотомии образует как бы новое поколение (генерацию) элементов дыхательного тракта. Всего у человека от трахеи до альвеол имеется примерно 23 таких генерации (рис.8.3).

Трахея и следующие за ней 16 генерации бронхов и бронхиол относят к ***проводящей*** (кондуктивной) ***зоне легких***, т.е. зоне, в которой отсутствует контакт между воздухом и легочным капиллярами и которую называют поэтому ***анатомическим мертвым пространством***. Объем этой зоны составляет около 175 мл. Суммарная площадь поперечного сечения всех бронхиол 16-й генерации равно 180 см², т.е. превышает площадь поперечного сечения трахеи (2.54 см²) более, чем в 70 раз.

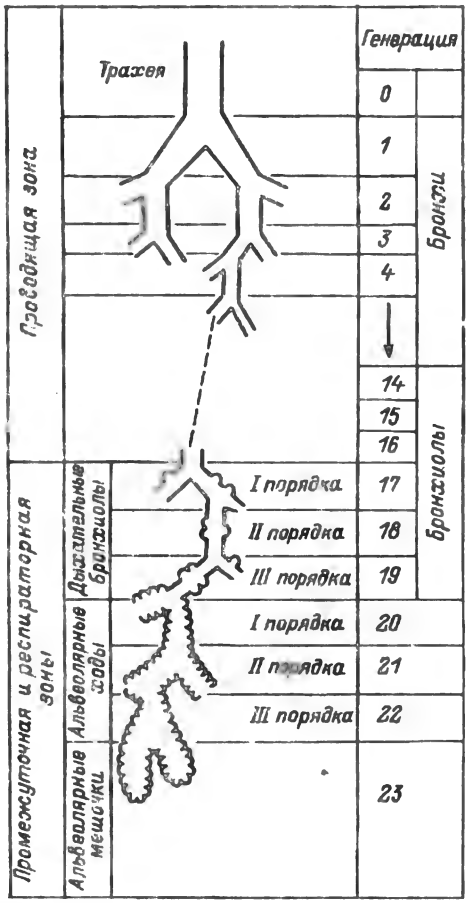



**Рис.8.3.** Схема воздухоносных путей легких человека.

Последующие три (17,18,19) генерации ***бронхиол*** (дыхательные бронхиолы) относят к ***переходной*** (транзиторной) зоне, где наряду с проведением воздуха начинает осуществляться и газообмен в малочисленных альвеолах, расположенных на поверхности дыхательных бронхиол. Их количество составляет всего 2% от общего числа альвеол, поэтому газообмен между содержащимся в дыхательных бронхиолах воздухом и кровью легочных капилляров не может быть значительным. Составляемый этими тремя генерациями, объем равен почти 200 мл. Суммарная площадь поперечного сечения всех бронхиол 19-й генерации составляет 9944 см², т.е. превышает площадь поперечного сечения трахеи уже в 372 раза.

Последние 4 генерации бронхиол (20, 21, 22, 23) представляют собой ***альвеолярные ходы*** и ***альвеолярные мешочки***, которые непосредственно переходят в альвеолы. Суммарный объем альвеолярных ходов и альвеолярных мешочков (без примыкающих к ним альвеол) составляет свыше 1300 мл, а суммарная площадь поперечного сечения альвеолярных мешочков достигает огромной величины — 11800 см²

**Вентиляция легких.** Воздухопроводящие пути, легочная паренхима, плевра, костно-мышечный каркас грудной клетки и диафрагма составляют единый рабочий орган, посредством которого осуществляется вентиляция легких.

***Вентиляцией легких*** называют процесс обновления газового состава альвеолярного воздуха, обеспечивающего поступление в них кислорода и выведение избыточного количества углекислого газа. Интенсивность вентиляции определяется ***глубиной вдоха*** и ***частотой дыхания.*** Наиболее информативным показателем вентиляции легких служит ***минутный объем дыхания,*** определяемый как произведение дыхательного объема на число дыханий в минуту. У взрослого мужчины в спокойном состоянии минутный объем дыхания составляет 6–10 л/мин, при работе — от 30 до 100 л/мин. Частота дыхательных движения в покое 12–16 в 1 мин. Для оценки потенциальных возможностей спортсменов и лиц специальных профессий используют пробу с произвольной максимальной вентиляцией легких, которая у этих людей может достигать 180 л/мин.

Разные отделы легких человека вентилируются неодинаково, в зависимости от положения тела. При вертикальном положении человека нижние отделы легких вентилируются лучше, чем верхние. Если человек лежит на спине, то разница в вентиляции верхушечных и нижних отделов легких исчезает, однако, при этом задние (*дорсальные*) их участки начинают вентилироваться лучше, чем передние (*вентральные*). В положении лежа на боку лучше вентилируется легкое, находящееся снизу. Неравномерность вентиляции верхних и нижних участков легкого при вертикальном положении человека связана с тем, что ***транспульмональное давление*** (разность давления в легких и плевральной полости) как сила, определяющая объем легких и его изменения, у этих участков легкого не одинаково. Поскольку легкие обладают весом, у их оснований транспульмональное давление меньше, чем у верхушек. В связи с этим нижние отделы легких в конце спокойного выдоха более сдавлены, однако, при вдохе они расправляются лучше, чем верхушки. Этим объясняется и более интенсивная вентиляция отделов легких, оказавшихся снизу, если человек лежит на спине или на боку.

В конце выдоха объем газов в легких равен сумме остаточного объема и резервного объема выдоха, т.е. представляет собой так называемую ***функциональную остаточную емкость легких*** (ФОЕ). В конце вдоха этот объем увеличивается на величину дыхательного объема, т.е. того объема воздуха, который поступает в легкие во время вдоха и удаляется из них во время выдоха.

Поступающий в легкие во время вдоха воздух заполняет дыхательные пути, и часть его достигает альвеол, где смешивается с альвеолярным воздухом. Остальная, обычно меньшая, часть остается в дыхательных путях, в которых обмен газов между содержащимся в них воздухом и кровью не происходит, т.е. в так называемом мертвом пространстве.

***Дыхательное мертвое пространство*** — объем дыхательных путей, в котором не происходят процессы газообмена между воздухом и кровью. Различают анатомическое и физиологическое (или функциональное) мертвое пространство. ***Анатомическое дыхательное мертвое пространство*** представляет собой объем воздухоносных путей, начиная от отверстий носа и рта и кончая дыхательными бронхи-

олами легкого. Под ***функциональным*** (физиологическим) ***мертвым пространством*** понимают все те участки дыхательной системы, в которых не происходит газообмена. К функциональному мертвому пространству в отличие от анатомического относятся не только воздухоносные пути, но также альвеолы, которые вентилируются, но не перфузируются кровью. В таких альвеолах газообмен невозможен, хотя их вентиляция и происходит.

У человека среднего возраста объем анатомического мертвого пространства равен 140–150 мл или примерно 1/3 дыхательного объема при спокойном дыхании. В альвеолах к концу спокойного выдоха находится около 2500 мл воздуха (функциональная остаточная емкость), поэтому при каждом спокойном вдохе обновляется лишь 1/7 часть альвеолярного воздуха.

Таким образом, вентиляция обеспечивает поступление наружного воздуха в легкие и части его в альвеолы и удаление вместо него ***смеси газов*** (выдыхаемого воздуха), состоящей из альвеолярного воздуха и той части наружного воздуха, которая заполняет мертвое пространство в конце вдоха и удаляется первой в начале выдоха. Поскольку альвеолярный воздух содержит меньше кислорода и больше углекислого газа, чем наружный, суть вентиляции легких сводится к ***доставке в альвеолы кислорода*** (возмещающего убыль кислорода, переходящего из альвеол в кровь легочных капилляров) и ***удалению из них углекислого газа*** (поступающего в альвеолы из крови легочных капилляров). Между уровнем тканевого метаболизма (скорость потребления тканями кислорода и образования в них углекислоты) и вентиляцией легких существует зависимость, близкая к прямой пропорциональности. Соответствие легочной и, главное, альвеолярной вентиляции уровню метаболизма обеспечивается системой регуляции внешнего дыхания и проявляется в виде увеличения минутного объема дыхания (как за счет увеличения дыхательного объема, так и частоты дыхания) при увеличении скорости потребления кислорода и образования углекислоты в тканях.

Вентиляция легких происходит, благодаря активному ***физиологическому процессу*** (дыхательным движениям), который обуславливает механическое перемещение воздушных масс по трахеобронхиальным путям объемными потоками. В отличие от конвективного перемещения газов из окружающей среды в бронхиальное пространство дальнейший ***транспорт газов*** (переход кислорода из бронхиол в альвеолы и, соответственно, углекислого газа из альвеол в бронхиолы) осуществляется, главным образом, путем диффузии. Поэтому различают понятие ***"легочная вентиляция"*** и ***"альвеолярная вентиляция"***.

Альвеолярную вентиляцию не удается объяснить только за счет создаваемых активным вдохом конвективных потоков воздуха в легких. Суммарный объем трахеи и первых 16 генераций бронхов и бронхиол составляет 175 мл, последующих трех (17–19) генераций бронхиол — еще 200 мл. Если все это пространство, в котором почти отсутствует газообмен, "промывалось" бы конвективными потоками наружного воздуха, то дыхательное мертвое пространство должно было бы составлять почти 400 мл. Если вдыхаемый воздух

поступает в альвеолы через альвеолярные ходы и мешочки (объем которых равен 1300 мл) также путем конвективных потоков, то кислород атмосферного воздуха может достигнуть альвеол лишь при объеме вдоха не менее 1500 мл, тогда как обычный дыхательный объем составляет у человека 400–500 мл.

В условиях спокойного дыхания (частота дыхания 15 в мин, продолжительность вдоха 2 с, средняя объемная скорость вдоха 250 мл/с), во время вдоха (дыхательный объем 500 мл) наружный воздух заполняет всю проводящую (объем 175 мл) и переходную (объем 200 мл) зоны бронхиального дерева. Лишь небольшая его часть (менее 1/3) поступает в альвеолярные ходы, объем которых в несколько раз превышает эту часть дыхательного объема. При таком вдохе линейная скорость потока вдыхаемого воздуха в трахее и главных бронхах равна примерно 100 см/с. В связи с последовательным делением бронхов на все более меньшие по диаметру, при одновременном увеличении их числа и суммарного просвета каждой последующей генерации, движение по ним вдыхаемого воздуха замедляется. На границе проводящей и переходной зон трахеобронхиального пути линейная скорость потока составляет всего около 1 см/с, в дыхательных бронхиолах она снижается до 0.2 см/с, а в альвеолярных ходах и мешочках — до 0.02 см/с.

Таким образом, скорость конвективных потоков воздуха, возникающих во время активного вдоха и обусловленных разностью между давлением воздуха в окружающей среде и давлением в альвеолах,в дистальных отделах трахеобронхиального дерева весьма мала, а в альвеолы из альвеолярных ходов и альвеолярных мешочков воздух поступает путем конвекции с небольшой линейной скоростью. Однако, суммарная площадь поперечного сечения не только альвеолярных ходов (тысячи $см^2$), но и дыхательных бронхиол, образующих переходную зону (сотни $см^2$), достаточно велика для того, чтобы обеспечить диффузионный перенос кислорода из дистальных отделов бронхиального дерева в альвеолы, а углекислого газа — в обратном направлении. Благодаря диффузии, состав воздуха в воздухоносных путях респираторной и переходной зоны приближается по составу к альвеолярному. Следовательно, диффузионное перемещение газов увеличивает объем альвеолярного и уменьшает объем мертвого пространства. Кроме большой площади диффузии, этот процесс обеспечивается также значительным градиентом парциальных давлений: во вдыхаемом воздухе парциальное давление кислорода на 6.7 кПа (50 мм рт.ст.) больше, чем в альвеолах, а парциальное давление углекислого газа в альвеолах на 5.3 кПа (40 мм рт.ст.) больше, чем во вдыхаемом воздухе. В течение одной секунды за счет диффузии концентрация кислорода и углекислоты в альвеолах и ближайших структурах (альвеолярные мешочки и альвеолярные ходы) практически выравниваются.

Следовательно, начиная с 20–й генерации, альвеолярная вентиляция обеспечивается исключительно за счет диффузии. Благодаря диффузионному механизму перемещения кислорода и углекислого газа, в легких отсутствует постоянная граница между мертвым про-

странством и альвеолярным пространством. В воздухоносных путях есть зона, в пределах которой происходит процесс диффузии, где парциальное давление кислорода и углекислого газа изменяется, соответственно, от 20 кПа (150 мм рт.ст.) и 0 кПа в проксимальной части бронхиального дерева до 13.3 кПа (100 мм рт.ст.) и 5.3 кПа (40 мм рт.ст.) в дистальной его части. Таким образом, по ходу бронхиальных путей существует послойная неравномерность состава воздуха от атмосферного до альвеолярного (рис.8.4). Эта зона смещается в зависимости от режима дыхания и, в первую очередь, от скорости вдоха; чем больше скорость вдоха (т.е. в итоге, чем больше минутный объем дыхания), тем дистальнее по ходу бронхиального дерева выражены конвективные потоки со скоростью, превалирующей над скоростью диффузии. В результате с увеличением минутного объема дыхания увеличивается мертвое пространство, а граница между мертвым пространством и альвеолярным пространством сдвигается в дистальном направлении. Следовательно, анатомическое мертвое пространство (если его определять числом генераций бронхиального дерева, в которых диффузия еще не имеет значения) изменяется так же, как и функциональное мертвое пространство — в зависимости от объема дыхания.

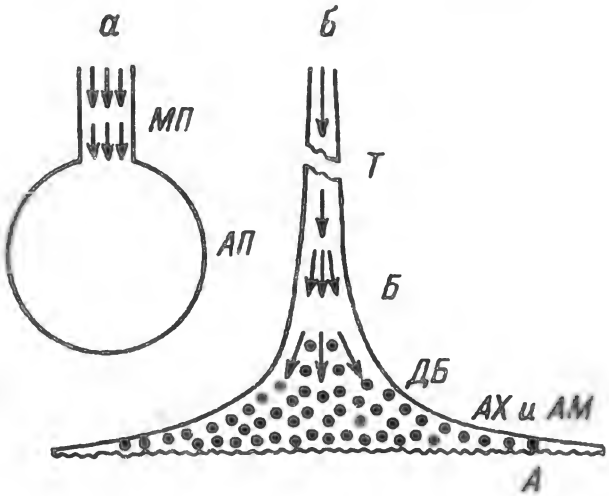



**Рис.8.4.** Схема альвеолярной вентиляции.
"а" — по устаревшим и "б" — по современным представлениям. МП — мертвое пространство; АП — альвеолярное пространство; Т — трахея; Б — бронхи; ДБ — дыхательные бронхиолы; АХ — альвеолярные ходы; АМ — альвеолярные мешочки; А — альвеолы. Стрелками обозначены конвективные потоки воздуха, точками — область диффузионного обмена газов.

**Соотношение вентиляции и перфузии легких.** Количество альвеол в одном легком человека равно приблизительно 300 млн. Суммарная площадь *альвеоло-капиллярного барьера,* через который происходит обмен газами между альвеолярным воздухом и смешанной

венозной кровью, имеет огромные размеры (70–80 м²). Это достигается за счет большой суммарной площади альвеол и необычайной плотности расположения легочных капилляров, сеть которых образует как бы почти сплошной слой крови на поверхности альвеол. Этот слой является столь тонким, что объем крови в легочных капиллярах, несмотря на значительную его поверхность, составляет всего 100–150 мл из общего количества 500–600 мл крови, одновременно содержащейся в малом круге кровообращения. Большая площадь альвеоло-капиллярного барьера и его минимальная толщина (от 0.3 до 2.0 мкм) создают оптимальные условия для диффузии кислорода из альвеолярного воздуха в кровь легочных капилляров, а углекислого газа — в противоположном направлении. Средняя продолжительность пребывания эритроцитов в легочных капиллярах составляет, в зависимости от скорости легочного кровотока, 0.25–0.75 с, что достаточно для того, чтобы оксигенация крови практически успела закончиться даже при поступлении к легким венозной крови с очень низким содержанием кислорода.

Для полного насыщения крови кислородом в легочных капиллярах необходимо, чтобы кровоток во всех участках легких оптимально соответствовал вентиляции этих участков. Однако, распределение кровотока по легким у человека, как оказалось, не является равномерным, и кровоснабжение разных участком легких зависит от положения тела человека, изменяясь под влиянием ***гравитационного фактора***. У человека в вертикальном положении величина легочного кровотока на единицу объема ткани легкого почти линейно убывает в направлении снизу вверх, и меньше всего снабжаются кровью верхушки легких. В положении лежа на спине кровоток в верхушках легких увеличивается, а в основаниях — практически не изменяется, в результате чего, его вертикальная неравномерность распределения почти исчезает. Однако, в этом положении кровоток в задних (дорсальных) отделах легких становится выше, чем в передних (вентральных). При положении человека вниз головой кровоток в верхушках легких может быть больше, чем в основаниях. При умеренной физической нагрузке кровоток в верхних и нижних отделах легких увеличивается и регионарные различия его распределения сглаживаются.

Выраженные гравитационные влияния при вертикальном положении тела на распределение кровотока по легким связаны у человека с низким уровнем внутрисосудистого давления крови в малом круге кровообращения. Среднее давление в легочной артерии человека на уровне сердца около 1.5–2.0 кПа (15–20 см вод.ст.). В артериальных сосудах верхних отделов легких оно снижено на величину гидростатического давления столба крови, равного расстоянию по вертикали между этими отделами и уровнем сердца. На рис.8.5 схематически представлено подразделение легких на функциональные зоны Веста в зависимости от соотношения в них давления в альвеолах ($P_A$), мелких артериях ($P_a$) и мелких легочных венах ($P_v$).

В верхушках легких (зона 1) могут существовать области с давлением в легочных артериях (особенно в фазу диастолы) ниже

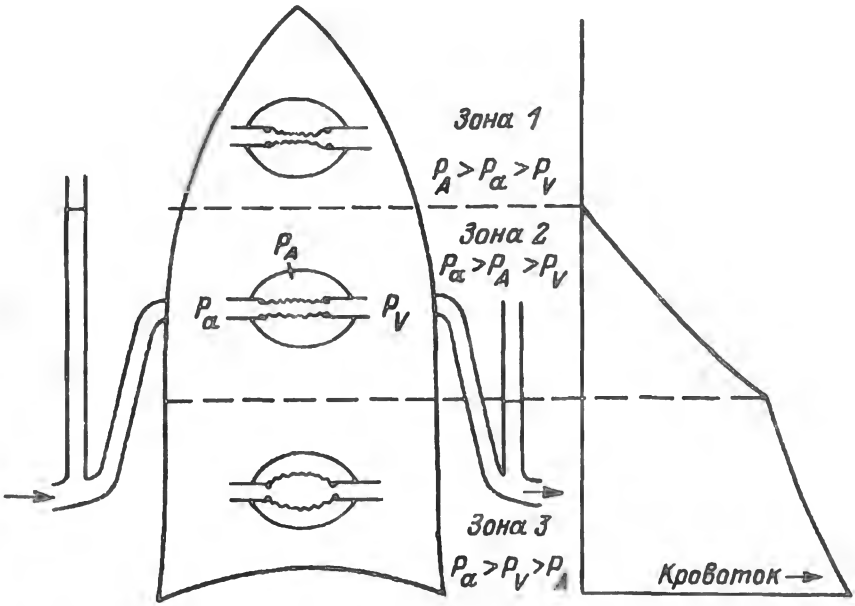



**Рис.8.5.** Модель, связывающая неравномерность распределения легочного кровотока при вертикальном положении тела человека с величиной давления, действующего на капилляры.

В зоне 1 (верхушка) альвеолярное давление ($P_A$) превышает давление в артериолах ($P_a$) и кровоток ограничен. В зоне 2, где $P_a > P_A$, кровоток больше, чем в зоне 1. В зоне 3 кровоток усилен и определяется разностью давления в артериолах ($P_a$) и давления в венулах ($P_v$). В центре вхемы легкого — легочные капилляры; вертикальные трубочки по сторонам легкого — манометры.

альвеолярного ($P_A > P_a > P_v$). При этом капилляры полностью спадаются, и кровоток через них становится невозможным. Такая ситуация в норме не наблюдается, поскольку давление в легочных артериях достаточно, чтобы "поднять" кровь до верхушек, однако, она может возникнуть в результате снижения артериального давления (например, при значительной кровопотере) или увеличении альвеолярного давления (при искусственной вентиляции под положительным давлением). Вентилируемые, но не снабжаемые кровью, т.е. не участвующие в газообмене, участки легких называют ***альвеолярным мертвым пространством.***

В средней части легких (в зоне 2) давление в артериях под действием гидростатических сил увеличивается и становится выше альвеолярного ($P_a > P_A > P_v$). Альвеолярное давление все еще превышает венозное, поэтому величину кровотока определяет разность между артериальным и альвеолярным давлением, а не артерио--венозный градиент давлений. Поскольку альвеолярное давление

во всех отделах легких одинаково, а артериальное давление за счет гидростатической составляющей увеличивается в направлении сверху вниз, кровоток интенсивнее в ниже расположенных и, следовательно, более растянутых сосудах зоны 2.

В нижних отделах легкого (зона 3) давление в легочных венах выше альвеолярного ($P_A > P_v > P_a$) и величина кровотока, как и в обычных сосудах, определяется разницей между артериальным и венозным давлением. Возрастание кровотока в верхне–нижнем направлении в этой зоне обусловлено, главным образом, расширением легочных капилляров. Давление в них соответствует среднему между артериальным и венозным и возрастает к основаниям легких, тогда как альвеолярное давление остается постоянным. Это приводит к увеличение просвета капилляров в верхне–нижнем направлении. Кроме того, постепенное возрастание кровотока в верхне–нижнем направлении в зоне 3 может быть частично обусловлено вовлечением новых капилляров.

*Зоны Веста* — это функциональная характеристика легких, отличающаяся большой динамичностью. Величина каждой из зон зависит не только от положения тела, но и от степени наполненности легких воздухом. При функциональной остаточной емкости легких распределение кровотока таково, что зона 2 занимает две три легких, а при остаточном объеме (после усиленного выдоха) все легкое можно отнести к зоне 3. При малом объеме легких снижается кровоток, преимущественно в области оснований легких, где легочная паренхима расправлена слабее. Причиной такого снижения является здесь сужение внеальвеолярных сосудов при недостаточном расправлении легких. Эти участки иногда называют зоной 4.

Вертикальное положение тела оказывает влияние на распределение не только легочного кровотока, но и вентиляции. Поскольку у человека в вертикальном положении существует градиент плеврального давления от верхушек к основанию легких, обусловленный собственной массой тканей легкого, а также других органов грудной полости, то альвеолы верхушек имеют большие размеры, а стенка их растянута и более напряжена, чем у альвеол нижних участков легких. Альвеолы с разной степенью растяжения вентилируются неравнозначно. Приращение объема альвеол при одном и том же сдвиге транспульмонального давления непропорционально меньше в растянутых альвеолах верхушки легких, чем в альвеолах основания.

Смещая однонаправленно интенсивность кровотока и вентиляции от верхних участком легких к нижним, гравитация, тем не менее, не обеспечивает в каждом из них оптимальное соответствие кровотока и вентиляции в различных функциональных легочных единицах (*адекватности вентиляционно–перфузионных отношений*), от которого в конечном итоге зависит эффективность легких как газообменного органа. При положении человека стоя или сидя кровь в капилляры верхушек легких почти не поступает и вентиляционно–перфузионное отношение для верхних отделов легких оказывается существенно увеличенным, несмотря на то, что их вентиляция также снижена, но в меньшей степени (табл.8.1). Кровоток, как пра-

вило, тем больше, чем ниже расположен участок легкого. В нижних отделах вентиляционно-перфузионное отношение умеренно понижено. Однако, такое умеренное снижение этого отношения (до 0.7–0.6) еще не приводит к существенным изменениям в насыщении крови кислородом (см. табл.8.1).

**Таблица 8.1.** Кровоток, вентиляция и насыщение крови кислородом в разных участках легких у здорового человека в положении сидя.

| Уровень определения кровотока и вентиляции | Кровоток на 1% объема легких (л·мин$^{-1}$) | Вентиляция на 1% объема легких (л·мин$^{-1}$) | Отношение вентиляции к кровотоку | Парциальное давление кислорода в оттекающей крови, кПа (мм. рт. ст.) | Содержание кислорода в оттекающей крови, ммоль·л$^{-1}$ (мл/100 мл) | Насыщение Нв кислородом в оттекающей крови |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I-II ребро | 0.01 | 0.03 | 3.0 | 16.0 (120) | 0.89 (19.9) | 0.99 |
| III-IV ребро | 0.06 | 0.05 | 0.8 | 13.0 (98) | 0.87 (19.6) | 0.98 |
| V-VI ребро | 0.10 | 0.07 | 0.7 | 12.3 (92) | 0.86 (19.3) | 0.96 |

Механизмами, корригирующими в легких соответствие локального кровотока объему локальной вентиляции, являются ***вазомоторные*** и ***бронхомоторные ответы на изменение газового состава альвеолярного воздуха,*** а именно — вазоконстрикция при снижении в альвеолах парциального давления кислорода или при повышении в них парциального давления углекислого газа и бронхоконстрикция — в случае снижения альвеолярного парциального давления углекислого газа.

***Локальный кровоток*** и ***локальная вентиляция*** являются взаиморегулируемыми параметрами: в гиповентилируемых участках кровоток снижается в результате возникающей в них гипоксической и гиперкапнической вазоконстрикции, а в участках с пониженным (по отношению к вентиляции) кровотоком гипокапническая бронхоконстрикция вызывает уменьшение вентиляции. Действующие в этих случаях легочные регуляторные механизмы направлены на поддержание адекватных вентиляционно-перфузионных отношений в различных отделах легких, представляя собой ***ауторегуляцию газообмена*** в этом органе. Констрикция легочных сосудов проявляется уже при небольшом понижении парциального давления кислорода в альвеолах, например, при вентиляции легких гипоксической газовой смесью, содержащей 15–16% кислорода. Следовательно, указанные ауторегуляторные реакции могут возникать в обычных условиях в тех альвеолах, которые заполняются во время вдоха первыми и получают воздух с низким содержанием кислорода, оставшийся в дыхательном мертвом пространстве в конце предыдущего выдоха. Возникающая при этом вазоконстрикция ограничивает или даже прекращает кровоток в этих альвеолах, который направляется в другие группы альвеол.

Увеличение бронхотонуса при уменьшении легочного кровотока обусловлено действием на гладкую мускулатуру бронхов, возникающей при этом, *гипокапнии*. Для возникновения гипокапнической бронхоконстрикции имеет значение pH притекающей к легким крови; снижение концентрации водородных ионов в крови усиливает бронхоконстрикторную реакцию на гипокапнию.

## 8.2. Газообмен в легких и перенос газов кровью.

Количество кислорода, поступающего в альвеолярное пространство из вдыхаемого воздуха в единицу времени в стационарных условиях дыхания, равно количеству кислорода, переходящего за это время из альвеол в кровь легочных капилляров. Именно это обеспечивает постоянство концентрации (и парциального давления) кислорода в альвеолярном пространстве. Эта основная закономерность легочного газообмена характерна и для углекислого газа: количество этого газа, поступающего в альвеолы из смешанной венозной крови, протекающей по легочным капиллярам, равно количеству углекислого газа, удаляющегося из альвеолярного пространства наружу с выдыхаемым воздухом.

У человека в покое разность между содержанием кислорода в артериальной и смешанной венозной крови равна 45–55 мл $O_2$ на 1 л крови, а разность между содержанием углекислого газа в венозной и артериальной крови составляет 40–50 мл $CO_2$ на 1 л крови. Это значит, что в каждый литр крови, протекающей по легочным капиллярам, поступает из альвеолярного воздуха примерно 50 мл $O_2$, а из крови в альвеолы — 45 л $CO_2$. Концентрация $O_2$ и $CO_2$ в альвеолярном воздухе остается при этом практически постоянной, благодаря вентиляции альвеол.

**Обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью.** Альвеолярный воздух и кровь легочных капилляров разделяет так называемая *альвеолярно-капиллярная мембрана,* толщина которой варьирует от 0.3 до 2.0 мкм. Основу альвеолярно-капиллярной мембраны составляет *альвеолярный эпителий* и *капиллярный эндотелий*, каждый из которых расположен на собственной базальной мембране и образует непрерывную выстилку, соответственно, альвеолярной и внутрисосудистой поверхности. Между эпителиальной и эндотелиальной базальными мембранами находится интерстиций. В отдельных участках базальные мембраны практически прилегают друг к другу (рис.8.6).

Обмен респираторных газов осуществляется через совокупность субмикроскопических структур, содержащих гемоглобин эритроцитов, плазму крови, капиллярный эндотелий и его две плазматические мембраны, сложный по составу соединительнотканный слой, альвеолярный эпителий с двумя плазматическими мембранами, наконец, внутренюю выстилку альвеол — *сурфактант* (поверхностно-активное вещество). Последний имеет толщину около 50 нм, представляет собой комплекс фосфолипидов, белков и полисахаридов и постоянно вырабатывается клетками альвеолярного эпителия, подвергаясь раз-

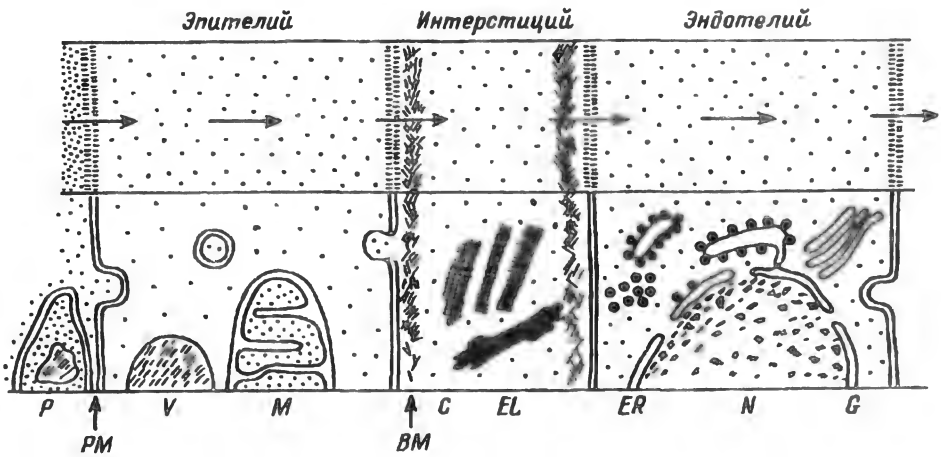



Рис.8.6. Альвеолярно-капиллярная мембрана (схема).
Непрерывные компоненты аэрогематического барьера: оболочка клеток (PM) и базальная мембрана (BM). Прерывистые компоненты: альвеолярные макрофаги (P), пузырьки и вакуоли (V), митохондрии (M), эндоплазматический ретикулум (ER), ядра (N), пластинчатый комплекс (G), коллагеновые (C) и эластические (EL) волокна соединительной ткани.

рушению с периодом полураспада 12–16 часов. Наслоение сурфактанта на эпителиальную выстилку альвеолы создает дополнительную к альвеолярно-капиллярной мембране диффузионную среду, которую газы преодолевают при их массопереносе. За счет сурфактанта удлиняется расстояние для диффузии газов, что приводит к небольшому снижению концентрационного градиента на альвеолярно-капиллярной мембране. Однако, без сурфактанта дыхание вообще было бы невозможно, так как стенки альвеолы слиплись бы под действием значительного поверхностного натяжения, присущего альвеолярному эпителию. Сурфактант снижает поверхностное натяжение альвеолярных стенок до близких к нулевым величинам и тем самым: а) создает возможность расправления легкого при первом вдохе новорожденного, б) препятствует развитию ателектазов при выдохе, в) обеспечивает до 2/3 эластического сопротивления ткани легкого взрослого человека и стабильность структуры респираторной зоны, г) регулирует скорость абсорбции кислорода по границе раздела фаз газ–жидкость и интенсивность испарения воды с альвеолярной поверхности. Сурфактант также очищает поверхность альвеол от попавших с дыханием инородных частиц и обладает бактериостатической активностью.

Переход газов через альвеоло-капиллярную мембрану происходит по законам *диффузии*, но при растворении газов в жидкости процесс диффузии резко замедляется. Углекислый газ, например, диффундирует в жидкости примерно в 13000 раз, а кислород — в 300000 раз мед-

леннее, чем в газовой среде. Количество газа, проходящее через легочную мембрану в единицу времени, т.е. скорость диффузии, прямо пропорциональна разнице его парциального давления по обе стороны мембраны и обратно пропорциональна сопротивлению диффузии. Последнее определяется толщиной мембраны и величиной поверхности газообмена, коэффициентом диффузии газа, зависящим от его молекулярного веса и температуры, а также коэффициентом растворимости газа в биологических жидкостях мембраны.

Направление и интенсивность перехода кислорода из альвеолярного воздуха в кровь легочных микрососудов, а углекислого газа — в обратном направлении определяет разница между парциальным давлением газа в альвеолярном воздухе и его напряжением (парциальным давлением растворенного газа) в крови. Для кислорода градиент давления составляет около 60 мм рт.ст. (парциальное давление в альвеолах 100 мм рт.ст., а напряжение в крови, поступающей в легкие, 40 мм рт.ст.), а для углекислого газа — примерно 6 мм рт.ст. (парциальное давление в альвеолах 40 мм рт.ст., напряжение в притекающей к легким крови 46 мм рт.ст.).

Сопротивление диффузии кислорода в легких создают альвеолярно-капиллярная мембрана, слой плазмы в капиллярах, мембрана эритроцита и слой его протоплазмы. Поэтому общее сопротивление диффузии кислорода в легких слагается из мембранного и внутрикапиллярного компонентов. Биофизической характеристикой проницаемости *аэрогематического барьера легких* для респираторных газов является так называемая ***диффузионная способность легких***. Это количество мл газа, проходящее через легочную мембрану в 1 минуту при разнице парциального давления газа по обе стороны мембраны 1 мм рт.ст. У здорового человека в покое диффузионная способность легких для кислорода равна 20–25 мл·мин$^{-1}$ ·мм рт.ст.$^{-1}$.

Величина диффузионной способности легких зависит от их объема и соответствующей ему площади поверхности газообмена. Этим в значительной мере объясняется тот факт, что величина диффузионной способности легких у мужчин обычно больше,чем у женщин, а также то, что величина диффузионной способности легких при задержке дыхания на глубоком вдохе оказывается большей, чем в устойчивом состоянии на уровне функциональной остаточной емкости. За счет гравитационного перераспределения кровотока и объема крови в легочных капиллярах диффузионная способность легких в положении лежа больше, чем в положении сидя, а сидя — больше, чем в положении стоя. С возрастом диффузионная способность легких снижается.

**Транспорт кислорода кровью.** Кислород в крови находится в растворенном виде и в соединении с гемоглобином. В плазме растворено очень небольшое количество кислорода. Поскольку растворимость кислорода при 37 °С составляет 0.225 мл·л$^{-1}$·кПа$^{-1}$ (0.03 мл·л$^{-1}$·мм рт.ст.$^{-1}$), то каждые 100 мл плазмы крови при напряжении кислорода 13.3 кПа (100 мм рт.ст.) могут переносить в растворенном состоянии лишь 0.3 мл кислорода. Это явно недостаточно для жиз-

недеятельности организма. При таком содержании кислорода в крови и условии его полного потребления тканями минутный объем крови в покое должен был бы составлять более 150 л/мин. Отсюда ясна важность другого механизма переноса кислорода путем его *соединения с гемоглобином.*

Каждый грамм гемоглобина способен связать 1.39 мл кислорода и, следовательно, при содержании гемоглобина 150 г/л каждые 100 мл крови могут переносить 20.8 мл кислорода. Величина, отражающая количество кислорода, которое может связаться с гемоглобином при его полном насыщении, называется *кислородной емкостью гемоглобина.* Другим показателем дыхательной функции крови является *содержание кислорода в крови,* которое отражает истинное количество кислорода, как связанного с гемоглобином, так и физически растворенного в плазме. В 100 мл артериальной крови в норме содержится 19–20 мл кислорода, в таком же объеме венозной крови — 13–15 мл кислорода, при этом артерио–венозная разница составляет 5–6 мл. Отношение количества кислорода, связанного с гемоглобином, к кислородной емкости последнего является показателем степени насыщения гемоглобина кислородом. Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом у здоровых лиц составляет 96%.

Образование *оксигемоглобина* в легких и его восстановление в тканях находится в зависимости от парциального напряжения кислорода крови: при его повышении. Насыщение гемоглобина кислородом возрастает, при понижении — уменьшается. Эта связь носит нелинейный характер и выражается кривой диссоциации оксигемоглобина, имеющей S–образную форму (рис.8.7). Оксигенированной артериальной крови соответствует плато кривой диссоциации, а десатурированной крови в тканях — круто снижающаяся ее часть. Пологий подъем кривой в верхнем ее участке (зона высокого напряжения $O_2$) свидетельствует, что достаточно полное насыщение

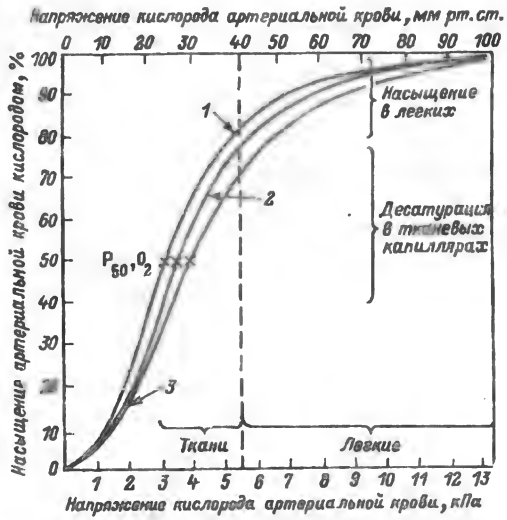



**Рис.8.7.** Кривая диссоциации оксигемоглобина.
1 — при увеличении pH, или уменьшении температуры, или уменьшении 2,3-ДФГ;
2 — нормальная кривая при pH 7,4 и 37°C;
3 — при уменьшении pH или увеличении температуры или увеличении 2,3-ДФГ.

гемоглобина артериальной крови кислородом обеспечивается даже при уменьшении напряжения $O_2$ до 9.3 кПа (70 мм рт.ст.). Понижение напряжения $O_2$ с 13.3 кПа на 2.0–2.7 кПа (со 100 на 15–20 мм рт.ст.) практически не отражается на насыщении гемоглобина кислородом ($HbO_2$ снижается при этом на 2–3%). При более низких значениях напряжения $O_2$ оксигемоглобин диссоциирует значительно легче (зона крутого падения кривой). Так, при снижении напряжения $O_2$ с 8.0 до 5.3 кПа (с 60 до 40 мм рт.ст.) насыщение гемоглобина кислородом уменьшается приблизительно на 15%.

Положение кривой диссоциации оксигемоглобина количественно принято выражать парциальным напряжением кислорода, при котором насыщение гемоглобина составляет 50% ($P_{50}$). Нормальная величина $P_{50}$ при температуре 37°С и pH 7.40 — около 3.53 кПа (26.5 мм рт.ст.).

Кривая диссоциации оксигемоглобина при определенных условиях может смещаться в ту или иную сторону, сохраняя S-образную форму, под влиянием изменения pH, напряжения $CO_2$, температуры тела, содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), от которых зависит способность гемоглобина связывать кислород. В работающих мышцах в результате интенсивного метаболизма повышается образование $CO_2$ и молочной кислоты, а также возрастает теплопродукция. Все эти факторы понижают сродство гемоглобина к кислороду. Кривая диссоциации при этом сдвигается вправо (рис.8.7), что приводит к более легкому освобождению кислорода из оксигемоглобина, и возможность потребления тканями кислорода увеличивается. При уменьшении температуры, 2,3-ДФГ, снижении напряжения $CO_2$ и увеличении pH кривая диссоциации сдвигается влево, сродство гемоглобина к кислороду возрастает, в результате чего доставка кислорода к тканям уменьшается.

**Транспорт кровью углекислого газа.** Являясь конечным продуктом обмена веществ, $CO_2$ находится в организме в растворенном и связанном состоянии. Коэффициент растворимости $CO_2$ составляет 0.231 ммоль·л$^{-1}$·кПа$^{-1}$ (0.0308 ммоль·л$^{-1}$·мм рт.ст$^{-1}$.), что почти в 20 раз выше, чем у кислорода. Однако, в растворенном виде переносится меньше 10% всего количества $CO_2$, транспортируемого кровью. В основном, $CO_2$ переносится в химически связанном состоянии, главным образом, в виде бикарбонатов, а также в соединении с белками (так называемые *карбоминовые*, или *карбосоединения*).

В артериальной крови напряжение $CO_2$ 5.3 кПа (40 мм рт.ст.), в интерстициальной жидкости его напряжение составляет 8.0–10.7 кПа (60–80 мм рт.ст.). Благодаря этим градиентам, образующийся в тканях $CO_2$ переходит из интерстициальной жидкости в плазму крови, а из нее — в эритроциты. Вступая в реакцию с водой, $CO_2$ образует угольную кислоту: $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$. Реакция эта обратима и в тканевых капиллярах идет преимущественно в сторону образования $H_2CO_3$ (рис.8.8.А). В плазме эта реакция протекает медленно, но в эритроцитах образование угольной кислоты под влиянием фермента ускоряет реакцию гидратации $CO_2$ в 15000–20000 раз Угольная кислота диссоциирует на ионы $H^+$ и $HCO_3^-$. Когда содержание ионов

$HCO_3^-$ повышается, они диффундируют их эритроцита в плазму, а ионы $H^+$ остаются в эритроците, так как мембрана эритроцита сравнительно непроницаема для катионов. Выход ионов $HCO_3^-$ в плазму уравновешивается поступлением из плазмы ионов хлора. При этом в плазме высвобождаются ионы натрия, которые связываются поступающими из эритроцита ионами $HCO_3^-$, образуя $NaHCO_3$. Гемоглобин и белки плазмы, проявляя свойства слабых кислот, образуют соли в эритроцитах с калием, а в плазме с натрием. Угольная кислота обладает более сильными кислотными свойствами, поэтому при ее взаимодействии с солями белков ион $H^+$ связывается с белковым анионом, а ион $HCO_3^-$ с соответствующим катионом образует бикарбонат (в плазме $NaHCO_3$, в эритроците $KHCO_3$).

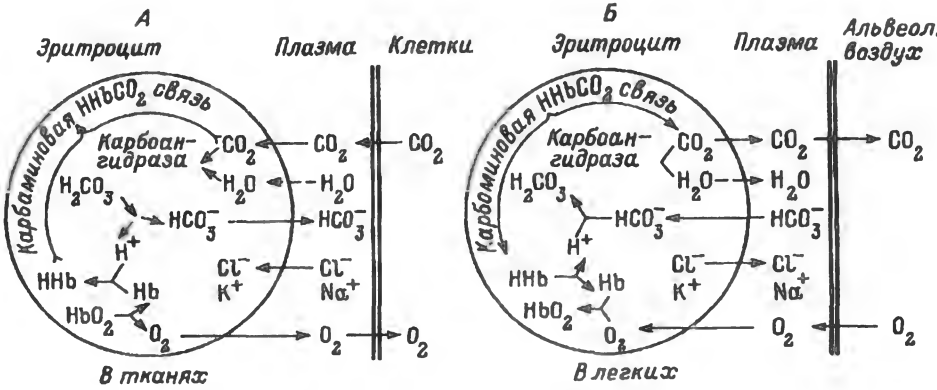



**Рис.8.8.** Схема процессов, происходящих в плазме и эритроцитах при газообмене в тканях (А) и легких (Б).

В крови тканевых капилляров одновременно с поступлением $CO_2$ внутрь эритроцита и образованием в нем угольной кислоты происходит отдача кислорода оксигемоглобином. Восстановленный гемоглобин представляет собой более слабую кислоту (т.е. лучший акцептор протонов), чем оксигенированный. Поэтому он легче связывает водородные ионы, образующиеся при диссоциации угольной кислоты. Таким образом, присутствие восстановленного гемоглобина в венозной крови способствует связыванию $CO_2$, тогда как образование оксигемоглобина в легочных капиллярах облегчает отдачу углекислого газа.

В переносе кровью $CO_2$ большое значение имеет также химическая связь $CO_2$ с конечными аминогруппами белков крови, важнейший из которых — глобин в составе гемоглобина. В результате реакции с глобином образуется так называемый *карбаминогемоглобин*. Восстановленый гемоглобин обладает большим сродством к $CO_2$, чем оксигемоглобин. Таким образом, диссоциация оксигемоглобина в тканевых капиллярах облегчает связывание $CO_2$, а в легких образование оксигемоглобина способствует выведению углекислого газа.

Из общего количества $CO_2$, которое может быть извлечено из крови, лишь 8–10% $CO_2$ находится в соединении с гемоглобином. Однако, роль этого соединения в транспорте $CO_2$ кровью достаточно велика. Примерно 25–30% $CO_2$, поглощаемого кровью в капиллярах большого круга, вступает в соединение с гемоглобином, а в легких — выводится из крови.

Когда венозная кровь поступает в капилляры легких, напряжение $CO_2$ в плазме снижается и находящийся внутри эритроцита в физически растворенном виде $CO_2$ выходит в плазму. По мере этого, $H_2CO_3$ превращается в $CO_2$ и воду (рис.8.8.Б), причем карбоангидраза катализирует реакцию, идущую в этом направлении. $H_2CO_3$ для такой реакции доставляется в результате соединения ионов $HCO_3^-$ с ионами водорода, высвобождающихся из связи с белковыми анионами.

В состоянии покоя с дыханием из организма человека удаляется 230 мл $CO_2$ в минуту или около 15000 ммоль в сутки. Поскольку $CO_2$ является "летучим" ангидридом угольной кислоты, при его удалении из крови исчезает примерно эквивалентное количество ионов водорода. Поэтому дыхание играет важную роль в поддержании ***кислотно–щелочного равновесия*** во внутренней среде организма. Если в результате обменных процессов в крови увеличивается содержание водородных ионов, то, благодаря гуморальным механизмам регуляции дыхания, это приводит к увеличению легочной вентиляции (***гипервентиляции***). При этом молекулы $CO_2$, образующиеся в процессе реакции $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$, выводятся в большем количестве и pH возвращается к нормальному уровню.

**Обмен газов между кровью и тканями.** Газообмен $O_2$ и $CO_2$ между кровью капилляров большого круга и клетками тканей осуществляется путем простой диффузии. Перенос дыхательных газов ($O_2$ — из крови в ткани, $CO_2$ — в обратном направлении) происходит под действием концентрационного градиента этих газов между кровью в капиллярах и ***интерстициальной жидкостью***. Разность напряжения $O_2$ по обе стороны стенки кровеносного капилляра, обеспечивающая его диффузию из крови в интерстициальную жидкость, составляет от 30 до 80 мм рт.ст. (4.0–10.7 кПа). Напряжение $CO_2$ в интерстициальной жидкости у стенки кровеносного капилляра на 20–40 мм рт.ст. (2.7–5.3 кПа) больше, чем в крови. Поскольку $CO_2$ диффундирует примерно в 20 раз быстрее, чем кислород, удаление $CO_2$ происходит гораздо легче, чем снабжение кислородом.

На газообмен в тканях влияют не только градиенты напряжения дыхательных газов между кровью и интерстициальной жидкостью, но также площадь обменной поверхности, величина диффузионного расстояния и коэффициенты диффузии тех сред, через которые осуществляется перенос газов. Диффузионный путь газов тем короче, чем больше плотность капиллярной сети. В расчете на 1 мм$^3$ суммарная поверхность капиллярного русла достигает, например, в скелетной мышце 60 м$^2$, а в миокарде — 100 м$^2$. Площадь диффузии определяет также количество эритроцитов, протекающих по капиллярам в единицу времени в зависимости от распределения крово–

тока в микроциркуляторном русле. На выход $O_2$ из крови в ткань влияет конвекция плазмы и интерстициальной жидкости, а также цитоплазмы в эритроцитах и клетках ткани. Диффундирующий в ткани $O_2$ потребляется клетками в процессе тканевого дыхания, поэтому разность его напряжения между кровью, интерстициальной жидкостью и клетками существует постоянно, обеспечивая диффузию в этом направлении. При увеличении потребления тканью кислорода его напряжение в крови уменьшается, что облегчает диссоциацию оксигемоглобина.

Количество кислорода, которое потребляют ткани, в процентах от общего содержания его в артериальной крови называется коэффициентом утилизации кислорода. В покое для всего организма ***коэффициент утилизации кислорода*** равен примерно 30–40%. Однако, при этом потребление кислорода в различных тканях существенно отличается, и коэффициент его утилизации, например, в миокарде, сером веществе мозга, печени, составляет 40–60%. В состоянии покоя серым веществом головного мозга (в частности, корой больших полушарий) потребляется в минуту от 0.08 до 0.1 мл $O_2$ на 1 г ткани, а в белом веществе мозга — в 8–10 раз меньше. В корковом веществе почки среднее потребление $O_2$ примерно в 20 раз больше, чем во внутренних участках мозгового вещества почки. При тяжелой физической нагрузке коэффициент утилизации $O_2$ работающими скелетными мышцами и миокардом достигает 90%.

Кислород, поступающий в ткани, используется в клеточных окислительных процессах, которые протекают на субклеточном уровне с участием специфических ферментов, расположенных группами в строгой последовательности на внутренней стороне мембран митохондрий. Для нормального хода окислительных обменных процессов в клетках необходимо, чтобы напряжение $O_2$ в области митохондрий было не меньше 0.1–1 мм рт.ст. (13.3–133.3 кПа). Эта величина называется ***критическим напряжением кислорода в митохондриях.*** Поскольку единственных резервом $O_2$ в большинстве тканей служит его физически растворенная фракция, снижение поступления $O_2$ из крови приводит к тому, что потребности тканей в $O_2$ перестают удовлетворяться, развивается ***кислородное голодание*** и окислительные обменные процессы замедляются.

Единственной тканью, в которой имеется депо $O_2$, является мышечная. Роль депо $O_2$ в мышечной ткани играет пигмент ***миоглобин***, близкий по строению к гемоглобину и способный обратимо связывать $O_2$. Однако, содержание миоглобина в мышцах человека невелико, и поэтому количество запасенного $O_2$ не может обеспечить их нормальное функционирование в течение длительного промежутка времени. Сродство миоглобина к кислороду выше, чем у гемоглобина: уже при напряжении $O_2$ 3–4 мм рт.ст. 50% миоглобина переходит в оксимиоглобин, а при 40 мм рт.ст. миоглобин насыщен $O_2$ до 95%. Во время сокращения мышцы, с одной стороны, увеличиваются потребности клеток в энергии и усиливаются окислительные процессы, с другой — резко ухудшаются условия доставки кислорода, поскольку при сокращении мышца сдавливает капилляры и

доступ крови по ним может прекращаться. Во время сокращения расходуется $O_2$, запасенный в миоглобине за время расслабления мышцы. Особое значение это имеет для постоянно активно работающей мышцы сердца, поскольку ее снабжение кислородом из крови носит периодический характер. Во время систолы в результате повышения интрамурального давления кровоток в бассейне левой коронарной артерии снижается и во внутренних слоях миокарда левого желудочка может на короткое время полностью прекратиться. Когда напряжение $O_2$ в мышечных клетках падает ниже 10–15 мм рт.ст. (1.3–2.0 кПа), миоглобин начинает отдавать $O_2$, запасенный в виде оксимиоглобина за время диастолы. Среднее содержание миоглобина в сердце составляет 4 мг/г. Поскольку 1 г миоглобина может связать примерно до 1.34 мл кислорода, в физиологических условиях запасы кислорода в миокарде составляют около 0.005 мл на 1 г ткани. Этого количества кислорода достаточного для того, чтобы в условиях полного прекращения его доставки кровью поддерживать в миокарде окислительные процессы лишь в течение 3–4 с. Однако, длительность систолы намного короче, поэтому миоглобин, выполняющий функцию кратковременного депо $O_2$, предохраняет миокард от кислородного голодания.

## 8.3. Регуляция дыхания.

Физиологическая роль легочного дыхания состоит в обеспечении оптимального газового состава артериальной крови. Для нормальной интенсивности процессов тканевого дыхания необходимо, чтобы кровь, поступающая в тканевые капилляры, всегда была насыщена кислородом и не содержала $CO_2$ в количествах, препятствующих отдаче его из тканей. Поскольку при прохождении крови через капилляры легких между плазмой и альвеолярным воздухом устанавливается практически почти полное газовое равновесие, то оптимальное содержание газов в артериальной крови определяет соответствующий состав альвеолярного воздуха. Оптимальное содержание газов в альвеолярном воздухе достигается путем изменения объема легочной вентиляции в зависимости от условий, существующих в данный момент в организме.

***Регуляция внешнего дыхания*** представляет собой физиологический процесс управления легочной вентиляцией, который направлен на достижение конечного приспособительного результата —обеспечение оптимального газового состава внутренней среды организма (крови, интерстициальной жидкости, ликвора) в постоянно меняющихся условиях его жизнедеятельности. Управление дыханием осуществляется по принципу обратной связи: при отклонении от оптимальных величин регулируемых параметров (pH, напряжение $O_2$ и $CO_2$) изменение вентиляции направлено на их нормализацию. Избыток, например, водородных ионов во внутренней среде организма (*ацидоз*) приводит к усилению вентиляции, а их недостаток (*алкалоз*) — к уменьшению интенсивности дыхания. В обоих случаях изменение вентиляции является средством достижения главной цели регуляции

дыхания — оптимизации газового состава внутренней среды (прежде всего, артериальной крови).

Регуляция внешнего дыхания осуществляется путем рефлекторных реакций, возникающих в результате возбуждения специфических рецепторов, заложенных в легочной ткани и сосудистых рефлексогенных зонах. Центральный аппарат регуляции дыхания представляют нервные образования спинного мозга, продолговатого мозга и вышележащих отделов нервной системы. Основная функция управления дыханием осуществляется *дыхательными нейронами ствола головного мозга*, которые передают ритмические сигналы в спинной мозг к мотонейронам дыхательных мышц.

**Дыхательный центр.** *Дыхательным центром* называют совокупность взаимно связанных нейронов центральной нервной системы, обеспечивающих координированную ритмическую деятельность дыхательных мышц и постоянное приспособление внешнего дыхания к изменяющимся условиям внутри организма и в окружающей среде.

Еще в начале XIX века было показано, что в продолговатом мозге на дне IV желудочка в каудальной его части (в области так называемого писчего пера) расположены структуры, разрушение которых уколом иглы ведет к прекращению дыхания и гибели организма. Этот небольшой участок мозга в нижнем углу ромбовидной ямки, жизненно необходимый для поддержания ритмического дыхания, был назван "*дыхательным центром*". В дальнейшем было показано, что дыхательный центр расположен в медиальной части ретикулярной формации продолговатого мозга, в области obex, вблизи stria acusticae, и состоит из двух отделов: *инспираторного* ("центра вдоха") и *экспираторного* ("центра выдоха").

В ретикулярной формации продолговатого мозга обнаружены так называемые *дыхательные нейроны*, одни из которых разряжаются серией импульсов в фазу вдоха, другие — в фазу выдоха. В зависимости от того, каким образом активность дыхательных нейронов коррелирует с фазами дыхательного цикла, их называют *инспираторными* или *экспираторными*. В продолговатом мозге не найдено строго обособленных областей, которые содержали бы только инспираторные или только экспираторные дыхательные нейроны. Тем не менее, инспираторные и экспираторные нейроны рассматривают как две функционально различные популяции, внутри которых нейроны связаны между собой сетью аксонов и синапсов. Исследования активности одиночных нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга привели к заключению, что область расположения дыхательного центра не может быть очерчена строго и однозначно. Так называемые дыхательные нейроны обнаружены почти на всем протяжении продолговатого мозга. Однако, в каждой половине продолговатого мозга есть участки ретикулярной формации, где дыхательные нейроны сгруппированы с более высокой плотностью.

Дорсальная группа дыхательных нейронов продолговатого мозга находится вентролатеральнее ядра одиночного пучка и состоит, главным образом, из инспираторных нейронов. Часть этих кле-

ток дает нисходящие пути, идущие, в основном, в составе солитарного тракта и образующие у человека моносинаптические контакты с мотонейронами диафрагмального нерва в передних рогах 3–6 шейных сегментов спинного мозга. Нейроны диафрагмального ядра спинного мозга разряжаются или непрерывно (с учащением в фазу вдоха) или залпами, подобно активности дыхательных нейронов продолговатого мозга. Движения диафрагмы, обеспечивающие от 70 до 90% дыхательного объема, связаны именно с нисходящими влияниями дорсальной группы инспираторных нейронов продолговатого мозга.

Вентральная группа дыхательных нейронов расположена в области обоюдного и ретроамбигуального ядер. Нейроны этой группы посылают нисходящие волокна к мотонейронам межреберных и брюшных мышц. Инспираторные мотонейроны спинного мозга концентрируются, главным образом, во 2–6, а экспираторные — в 8–10 грудных сегментах. В вентральной группе нейронов продолговатого мозга находятся также эфферентные преганглионарные нейроны блуждающего нерва, обеспечивающие синхронные с фазами дыхания изменения просвета дыхательных путей. Максимум активности нейронов блуждающего нерва, вызывающей повышение тонуса гладких мышц воздухоносных путей, наблюдается в конце выдоха, а минимум — в конце вдоха.

В продолговатом мозге обнаружены дыхательные нейроны с различным характером ритмической активности. Только у части инспираторных и экспираторных нейронов начало разряда и длительность серии импульсов строго совпадают с периодом соответствующей фазы дыхательного цикла. Однако, при всем разнообразии видов возбуждения разных дыхательных нейронов продолговатого мозга у каждого из них характер ритмической активности остается, как правило, постоянным. На этом основании различают: а) "***полные***" инспираторные и экспираторные нейроны, ритмическое возбуждение которых по времени точно совпадает с соответствующей фазой дыхания; б) "***ранние***" инспираторные и экспираторные нейроны, дающие короткую серию импульсов до начала вдоха или выдоха; в) "***поздние***", проявляющие залповую активность уже после начала инспирации или экспирации; г) "***инспираторно–экспираторные***", начинающие возбуждаться в фазе вдоха и остающиеся активными в начале выдоха; д) "***экспираторно–инспираторные***", активность которых начинается во время вдоха и захватывает начало выдоха; е) "***непрерывные***", работающие без пауз, но с увеличением частоты импульсов во время вдоха или выдоха (рис.8.9).

Нейроны каждой разновидности не разбросаны по отдельности и нередко находятся друг от друга на расстояние не более 100 мкм. Полагают, что различные виды дыхательных нейронов образуют своеобразные ***микрокомплексы***, которые служат теми очагами, где формируется автоматизм дыхательного центра. Типичным ***ритмообразующим комплексом*** является система из четырех нейронов ("ранних" и "поздних" инспираторных и экспираторных), объединенных возвратными связями и способных в совокупности генерировать залповую актив-

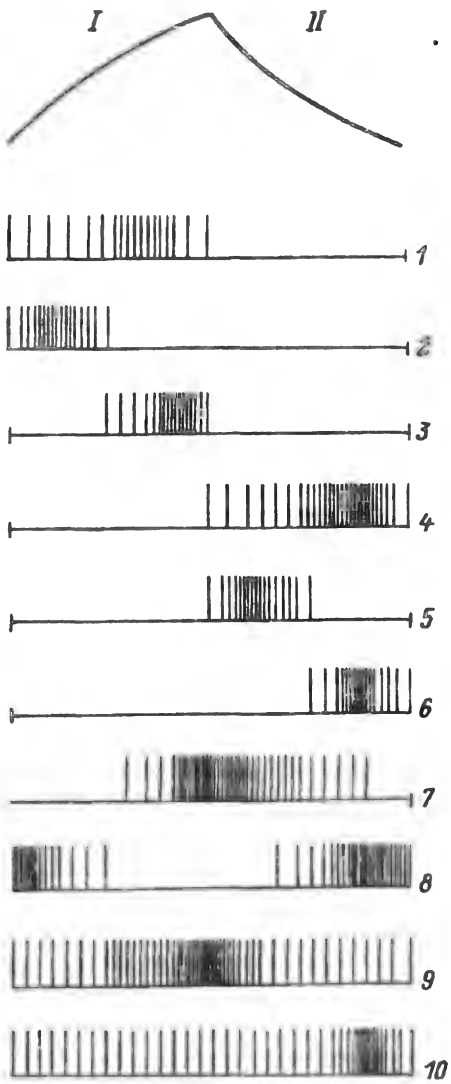



**Рис.8.9.** Активность различных групп дыхательный нейронов продолговатого мозга в связи с фазами дыхательного цикла. I — вдох, II — выдох. Нейроны: 1 — полные; 2 — ранние; 3 — поздние инспираторные; 4,5,6 — аналогичные экспираторные; 7 — инспираторно-экспираторные; 8 —экспираторно-инспираторные; 9,10 — нейроны, обладающие непрерывной активностью с усилением в различные фазы цикла.

ность. Каждый цикл начинается с активности "раннего" инспираторного нейрона. Затем возбуждение переходит последовательно на "поздний" инспираторный нейрон, "ранний" и "поздний" экспираторные нейроны и снова на "ранний" инспираторный. Благодаря наличию возвратных связей, нейрон каждой ритмообразующей группы, возбуждаясь, оказывает тормозное воздействие на два предшествующих ему в цикле нейрона. Так называемые "полные" инспираторные и экспираторные нейроны обеспечивают передачу возбуждения по нисходящим путям спинного мозга к мотонейронам, иннервирующим дыхательные мышцы.

После перерезки у экспериментальных животных ствола мозга ниже варолиева моста дыхательные движения сохраняются. Однако, изолированный от нисходящих влияний дыхательный центр способен обеспечить лишь примитивное дыхание, при котором длительный выдох периодически прерывается короткими вдохами. Для стабильности и координации дыхательного ритма, обуславливающей дыхание с плавным характером перехода от вдоха к выдоху, необходимо, в первую очередь, участие нервных образований варолиева моста.

В передней части варолиева моста обнаружена область, названная ***пневмотаксическим центром,*** раз-

рушение которой приводит к удлинению фаз вдоха и выдоха, а электрическая стимуляция различных ее зон — к досрочному переключению фаз дыхания. При перерезке ствола мозга на границе между верхней и средней третью варолиева моста и одновременном пересечении обоих блуждающих нервов дыхание останавливается на фазе вдоха, лишь иногда прерываемой экспираторными движениями (так называемый ***апнейзис***). На основании этого был сделан вывод, что дыхательный ритм возникает в результате периодического торможения тонической активности нейронов продолговатого мозга афферентной импульсацией, приходящей по блуждающему нерву и действующей через экспираторные нейроны, а после перерезки блуждающего нерва — вследствие ритмического торможения, поступающего из пневмотаксического центра варолиева моста.

В ростральных отделах варолиева моста, в медиальном парабрахиальном ядре, в участках мозговой ткани вентральнее его, а также в структурах, относящихся к управлению дополнительными дыхательными мышцами, т.е. в том месте, которое идентифицируют как пневмотаксический центр, найдено наибольшее количество дыхательных нейронов моста. В отличие от нейронов продолговатого мозга, стабильно сохраняющих характер залповой активности, в варолиевом мосту один и тот же дыхательный нейрон может изменить характер своей деятельности. Дыхательные нейроны варолиева моста организованы в группы, состоящие из 10–12 нейронов разного вида. Среди них много так называемых переходных (***фазово-охватывающих***) нейронов, проявляющих с максимумом частоты при смене фаз дыхательного цикла. Этим нейронам приписывают функцию связывания различных фаз дыхательного цикла, подготовки условий для прекращения фазы вдоха и перехода к выдоху. Пневмотаксический центр варолиева моста связан с дыхательным центром продолговатого мозга восходящими и нисходящими проводящими путями. К медиальному парабронхиальному ядру и ядру Келликера–Фузе из продолговатого мозга поступают аксоны нейронов одиночного пучка и ретроамбигуального ядра. Эти аксоны являются основным входом в пневмотаксического центра. Отличительной чертой активности дыхательных нейронов варолиева моста является то, что при нарушении связи с продолговатым мозгом они теряют залповый характер импульсации и модуляцию частоты импульсов в ритме дыхания.

Считается, что пневмотаксический центр получает импульсы от инспираторной части дыхательного центра продолговатого мозга и посылает импульсы обратно к дыхательному центру в продолговатый мозг, где они возбуждают экспираторные и тормозят инспираторные нейроны. Дыхательные нейроны варолиева моста первыми получают сведения о необходимости приспособления дыхания к изменяющимся условиям и соответствующим образом меняют активность нейронов дыхательного центра, а переходные нейроны обеспечивают плавную смену вдоха на выдох. Таким образом, благодаря совместной работе с пневмотаксическим комплексом, дыхательный центр продолговатого мозга может осуществлять ритмическую смену фаз ды-

хательного цикла с оптимальным соотношением длительности вдоха, выдоха и дыхательной паузы. Однако, для нормальной жизнедеятельности и поддержания адекватного потребностям организма дыхания необходимо участие не только варолиева моста, но и вышележащих отделов головного мозга.

**Роль механорецепторов легких в регуляции дыхания.** Источником информации дыхательного центра о состоянии легких и внелегочных бронхов и трахеи являются ***чувствительные нервные окончания,*** расположенные в гладких мышцах, в подслизистом слое и в эпителии воздухоносных путей. В зависимости от локализации, вида воспринимаемых раздражений и характера рефлекторных ответов на раздражение различают три типа рецепторов: 1) рецепторы растяжения легких; 2) ирритантные рецепторы; 3) J-рецепторы ("юкстакапиллярные" рецепторы легких).

***Рецепторы растяжения легких*** находятся, преимущественно, в гладких мышцах воздухоносных путей — в трахее и бронхах всех калибров. Таких рецепторов в каждом легком около 1000 и связаны они с дыхательным центром крупными миелинизированными афферентными волокнами блуждающего нерва с высокой скоростью проведения возбуждения (около 40 м/с). Непосредственным раздражителем этого типа механорецепторов является внутреннее напряжение в тканях стенок воздухоносных путей, которое определяется перепадом давления по обе стороны стенок и изменением их вязкоэластических свойств в зависимости, например, от интенсивности бронхомоторного тонуса. При умеренном растяжении легких во время вдоха частота импульсов от этих рецепторов линейно зависит от объема легких. Пороги раздражения отдельных механорецепторов существенно различаются. Часть из них имеет высокий порог и генерирует импульсы только при вдохах, когда объем легких увеличивается сверх функциональной остаточной емкости. Другие (низкопороговые) остаются активными и во время пассивного выдоха. Частота импульсов в афферентных волокнах от рецепторов растяжения особенно возрастает во время развития процесса вдоха. Если же достигнутый объем легких длительно удерживается на постоянном уровне, то активность рецепторов растяжения мало изменяется, следовательно, они обладают ***медленной адаптацией.***

Раздувание легких вызывает рефлекторное торможение вдоха и переход к выдоху, а резкое уменьшение объема легких (путем, например, искусственного отсасывания воздуха через интубированный бронх одного легкого) приводит к активации вдоха. При перерезке блуждающих нервов эти реакции исчезают, и дыхание становится резко замедленным и глубоким. Указанные реакции, названные рефлексами Геринга–Брейера, легли в основу представления о ***рефлекторной саморегуляции дыхания.*** Суть ее заключается в том, что длительность фаз дыхательного цикла и частота дыхания определяются импульсацией, поступающей к дыхательному центру от механорецепторов легких по афферентным волокнам блуждающего нерва. Рецепторы растяжения обеспечивают обратную связь между легкими

и дыхательным центром, сигнализируя об объеме легких и скорости его изменения. При достижении легкими определенного критического объема под воздействием импульсации от механорецепторов легких возбуждаются экспираторные нейроны дыхательного центра, активность инспираторных нейронов тормозится, поэтому вдох сменяется выдохом. Считается, что рефлексы с рецепторов растяжения легких играют основную роль в регуляции легочной вентиляции, именно от них зависит глубина и частота дыхания. Однако, показано, что у взрослого человека рефлексы Геринга–Брейера включаются, когда дыхательный объем превосходит 1 л (как, например, при физической нагрузке). Не исключено, что эти рефлексы могут иметь большое значение у новорожденных.

На всем протяжении трахеи и бронхов в эпителии и субэпителиальном слое расположены так называемые ***ирритантные рецепторы*** (другие названия: быстро адаптирующиеся механорецепторы воздухоносных путей, рецепторы слизистой оболочки трахеи и бронхов). Они реагируют на резкие изменения объема легких, а также при действии на слизистую трахеи и бронхов механических или химических раздражителей: пылевых частиц, накапливающейся в воздухоносных путях слизи, паров едких веществ (аммиака, эфира, табачного дыма). Чрезмерное спадение (пневмоторакс, коллапс, ателектаз) или растяжение легких приводит к изменению напряжения стенок внутрилегочных дыхательных путей и возбуждению ирритантных рецепторов. В отличие от легочных рецепторов растяжения ирритантные рецепторы обладают ***быстрой адаптацией.*** При попадании мельчайших инородных тел (пыль, частицы дыма) активация ирритантных рецепторов вызывает у человека кашлевой рефлекс, а также неприятные ощущения в груди типа першения и жжения. Возбуждения ирритантных рецепторов бронхов вызывает учащение дыхания, прежде всего, за счет укорочения выдохов, дыхание становится частым и поверхностным. Активация этих рецепторов вызывает также ***рефлекторную бронхоконстрикцию.***

В интерстиции альвеол и дыхательных бронхов, вблизи от капилляров, располагаются ***J–рецепторы*** ("юкстакапиллярные" рецепторы легких). Раздражителем для этих рецепторов является повышение давления в малом круге кровообращения, а также увеличение объема интерстициальной жидкости в легких. Сильное и устойчивое во времени возбуждение J–рецепторов происходит при застое крови в малом круге кровообращения, отеке легких, эмболии мелких сосудов легких и других повреждениях легочной ткани, возникающих, например, при пневмониях. J–рецепторы чувствительны к ряду биологически активных веществ (никотину, простагландинам, гистамину), проникающих в интерстиций легких либо из воздухоносных путей, либо с кровью малого круга. Импульсы от этих рецепторов направляются к дыхательному центру по медленным немиелинизированным волокнам блуждающего нерва, вызывая проявление частого поверхностного дыхания. При развитии левожелудочковой недостаточности кровообращения и интерстициальном отеке легких возбуждения J–рецепторов у человека вызывает ощущение одышки,

т.е. ощущение затрудненного дыхания. В ответ на раздражение этих рецепторов, кроме учащенного дыхания (тахипное), происходит также рефлекторная бронхоконстрикция. Возбуждение J-рецепторов, вызванное увеличением кровенаполнения легких при чрезмерно тяжелой мышечной работе, может приводит к рефлекторному торможению активности скелетных мышц.

В координации дыхательных движений участвуют рефлексы с ***проприорецепторов дыхательных мышц***. Межреберные мышцы и мышцы живота имеют специализированные рецепторы растяжения (***мышечные веретена и сухожильные рецепторы Гольджи***). В диафрагме такие рецепторы содержатся в небольшом количестве. Проприорецепторы дыхательной мускулатуры возбуждаются при увеличении длины и степени напряжения мышечных волокон. Импульсация от этих рецепторов распространяется преимущественно к спинальным центрам дыхательных мышц, а также к центрам головного мозга, контролирующим состояние скелетной мускулатуры. Межреберные и брюшные мышцы обладают рефлексами растяжения, которые находятся под контролем супрабульбарных структур головного мозга. Значение ***сегментарных проприорецептивных рефлексов дыхательных мышц*** заключается в автоматической регуляции силы сокращений в зависимости от исходной длины мышц и сопротивления, которое они встречают при сокращении. Благодаря этим особенностям межреберной мускулатуры, достигается соответствие механических параметров дыхания сопротивлению дыхательной системы, которое возрастает, например, при уменьшении растяжимости легких, сужении бронхов и голосовой щели, набухании слизистой оболочки носа. Во всех случаях сегментарные рефлексы на растяжение усиливают сокращение межреберных мышц и мышц передней брюшной стенки. У человека импульсация с проприорецепторов дыхательных мышц участвует в формировании ощущения, возникающих при нарушении дыхания.

**Роль хеморецепторов в регуляции дыхания.** Основное назначение регуляции внешнего дыхания заключается в поддержании ***оптимального газового состава артериальной крови*** — напряжения $O_2$, напряжения $CO_2$ и, тем самым, в значительной мере — концентрации водородных ионов. У человека относительное постоянство напряжения $O_2$ и $CO_2$ артериальной крови сохраняется даже при физической работе, когда потребление $O_2$ и образование $CO_2$ возрастает в несколько раз. Это возможно потому, что при работе вентиляция легких увеличивается пропорционально интенсивности метаболических процессов. Избыток $CO_2$ и недостаток $O_2$ во вдыхаемом воздухе также вызывает увеличение объемной скорости дыхания, благодаря чему парциальное давление $O_2$ и $CO_2$ в альвеолах и в артериальной крови почти не изменяется.

Особое место в ***гуморальной регуляции*** деятельности дыхательного центра имеет изменение в крови напряжения $CO_2$. При вдыхании газовой смеси, содержащей 5–7% $CO_2$, увеличение парциального давления $CO_2$ в альвеолярном воздухе задерживает выведение $CO_2$ из

венозной крови. Связанное с этим повышение напряжения $CO_2$ в артериальной крови приводит к увеличению легочной вентиляции в 6–8 раз. Благодаря такому значительному увеличению объема дыхания, концентрация $CO_2$ в альвеолярном воздухе возрастает не более, чем на 1%. Увеличение содержания $CO_2$ в альвеолах на 0.2% вызывает увеличение вентиляции легких на 100%. Роль $CO_2$, как главного регулятора дыхания, выявляется и в том, что недостаток содержания $CO_2$ в крови понижает деятельность дыхательного центра и приводит к уменьшению объема дыхания и даже к полному прекращению дыхательных движения (*апное*). Это происходит, например, при искусственной гипервентиляции: произвольное увеличение глубины и частоты дыхания приводит к *гипокапнии* — снижению парциального давления $CO_2$ в альвеолярном воздухе и артериальной крови. Поэтому после прекращения гипервентиляции появление очередного вдоха задерживается, а глубина и частота последующих вдохов вначале снижается.

Указанные изменения газового состава внутренней среды организма оказывают влияние на дыхательный центр опосредованно, через специальные *хемочувствительные рецепторы*, расположенные непосредственно в структурах продолговатого мозга (*"центральные хеморецепторы"*) и в сосудистых рефлексогенных зонах (*"периферические хеморецепторы"*).

*Центральными* (*медуллярными*) *хеморецепторами*, постоянно участвующими в регуляции дыхания, называют нейрональные структуры в продолговатом мозге, чувствительные к напряжению $CO_2$ и кислотно-щелочному состоянию омывающей их межклеточной мозговой жидкости. Хемочувствительные зоны имеются на переднебоковой поверхности продолговатого мозга около выходов подъязычного и блуждающего нервов в тонком слое мозгового вещества на глубине 0.2–0.4 мм. Медуллярные хеморецепторы постоянно стимулируются ионами водорода в межклеточной жидкости ствола мозга, концентрация которых зависит от напряжения $CO_2$ в артериальной крови. Спинномозговая жидкость отделена от крови гемато-энцефалическим барьером, относительно непроницаемым для ионов $H^+$ и $HCO_3^-$, но свободно пропускающим молекулярный $CO_2$. При повышении напряжения $CO_2$ в крови он диффундирует из кровеносных сосудов головного мозга в спинномозговую жидкость, в результате чего, в ней накапливаются ионы $H^+$, которые стимулируют медуллярные хеморецепторы. При повышении напряжения $CO_2$ и концентрации водородных ионов в жидкости, омывающей медуллярные хеморецепторы, увеличивается активность инспираторных и падает активность экспираторных нейронов дыхательного центра продолговатого мозга. В результате этого, дыхание становится более глубоким и вентиляция легких растет, главным образом, за счет увеличения объема каждого вдоха. Напротив, снижение напряжения $CO_2$ и подщелачивание межклеточной жидкости ведет к полному или частичному исчезновению реакции увеличения объема дыхания на избыток $CO_2$ (гиперкапнию) и ацидоз, а также к резкому угнетению инспираторной активности дыхательного центра вплоть до остановки дыхания.

***Периферические хеморецепторы,*** воспринимающие газовый состав артериальной крови, расположены в двух областях: дуге аорты и месте деления (***бифуркация***) общей сонной артерии (***каротидный синус***), т.е. в тех же зонах, что и барорецепторы, реагирующие на изменения кровяного давления. Однако, хеморецепторы представляют собой самостоятельные образования, заключенные в особых тельцах — клубочках или гломусах, которые находятся вне сосуда. Афферентные волокна от хеморецепторов идут: от дуги аорты — в составе аортальной ветви блуждающего нерва, а от синуса сонной артерии — в каротидной ветви языкоглоточного нерва, так называемом нерве Геринга. Первичные афференты синусного и аортального нерва проходят через ипсилатеральное ядро солитарного тракта. Отсюда хеморецептивные импульсы поступают к дорсальной группе дыхательных нейронов продолговатого мозга.

***Артериальные хеморецепторы*** вызывают рефлекторное увеличение легочной вентиляции в ответ на снижение напряжения кислорода в крови (***гипоксемию***). Даже в обычных (***нормоксических***) условиях эти рецепторы находятся в состоянии постоянного возбуждения, которое исчезает только при вдыхании человеком чистого кислорода. Уменьшение напряжения кислорода в артериальной крови ниже нормального уровня вызывает усиление афферентации из аортальных и синокаротидных хеморецепторов. Вдыхание гипоксической смеси ведет к учащению и увеличению регулярности импульсов, посылаемых хеморецепторами каротидного тельца.

Повышению напряжения $CO_2$ артериальной крови и соответствующему подъему вентиляции также сопутствует рост импульсной активности, направляемой в дыхательный центр от ***хеморецепторов каротидного синуса.*** Особенность роли, которую играют артериальные хеморецепторы в контроле за напряжением углекислоты, состоит в том, что они ответственны за начальную, быструю, фазу вентиляторной реакции на гиперкапнию. При их денервации указанная реакция наступает позднее и оказывается более вялой, так как развивается в этих условиях лишь после того, как повысится напряжение $CO_2$ области хемочувствительных мозговых структур.

***Гиперкапническая стимуляция*** артериальных хеморецепторов, подобно гипоксической, носит постоянный характер. Эта стимуляция начинается при пороговом напряжении $CO_2$ 20–30 мм рт.ст и, следовательно, имеет место уже в условиях нормального напряжения $CO_2$ в артериальной крови (около 40 мм рт.ст.).

Важным моментом для регуляции дыхания является ***взаимодействие гуморальных стимулов дыхания.*** Оно проявляется, например, в том, что на фоне повышенного артериального напряжения $CO_2$ или увеличенной концентрации водородных ионов вентиляторная реакция на гипоксемию становится интенсивнее. Поэтому снижение парциального давления кислорода и одновременное повышение парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе вызывают нарастание легочной вентиляции, превышающее арифметическую сумму ответов, которые вызывают эти факторы, действуя порознь. Физиологическое значение этого явления заключается в том,

что указанное сочетание стимуляторов дыхания имеет место при мышечной деятельности, которая сопряжена с максимальным подъемом газообмена и требует адекватного ему усиления работы дыхательного аппарата.

Установлено, что гипоксемия снижает порог и увеличивает интенсивность вентиляторной реакции на $CO_2$. Однако, у человека при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе увеличение вентиляции происходит лишь при условии, когда артериальное напряжение $CO_2$ составляет не менее 30 мм рт.ст. При уменьшении парциального давления $O_2$ во вдыхаемом воздухе (например, при дыхании газовыми смесями с низким содержанием $O_2$, при пониженном атмосферном давлении в барокамере или в горах) возникает гипервентиляция, направленная на предупреждение значительного снижения парциального давления $O_2$ в альвеолах и напряжения его в артеальной крови. При этом из-за гипервентиляции наступает снижение парциального давления $CO_2$ в альвеолярном воздухе и развивается гипокапния, приводящая к уменьшению возбудимости дыхательного центра. Поэтому при гипоксической гипоксии, когда парциальное давление $CO_2$ во вдыхаемом воздухе снижается до 12 кПа (90 мм рт.ст.) и ниже, система регуляции дыхания может лишь частично обеспечить поддержание напряжения $O_2$ и $CO_2$ на должном уровне. В этих условиях, несмотря на гипервентиляцию, напряжение $O_2$ все же снижается, и возникает умеренная гипоксемия.

В регуляции дыхания функции центральных и периферических рецепторов постоянно дополняют друг друга и, в общем, проявляют *синергизм*. Так, импульсация хеморецепторов каротидного тельца усиливает эффект стимуляции медуллярных хемочувствительных структур. Взаимодействие центральных и периферических хеморецепторов имеет жизненно важное значение для организма, например, в условиях дефицита $O_2$. При гипоксии из-за снижения окислительного метаболизма в мозге чувствительность медуллярных хеморецепторов ослабевает или исчезает, вследствие чего снижается активность дыхательных нейронов. Дыхательный центр в этих условиях получает интенсивную стимуляцию от артериальных хеморецепторов, для которых гипоксемия является адекватным раздражителем. Таким образом, артериальные хеморецепторы служат "аварийным" механизмом реакции дыхания на изменение газового состава крови, и, прежде всего, на дефицит кислородного снабжения мозга.

**Взаимосвязь регуляции внешнего дыхания и других функций организма.** Обмен газов в легких и тканях и приспособление его к запросам тканевого дыхания при различных состояниях организма обеспечивается путем изменения не только легочной вентиляции, но и кровотока как в самих легких, так и других органах. Поэтому механизмы нейрогуморальной регуляции дыхания и кровообращения осуществляются в тесном взаимодействии. Рефлекторные влияния, исходящие из рецептивных полей сердечно-сосудистой системы (например, синокаротидной зоны), изменяют деятельность как дыха-

тельного, так и сосудодвигательного центров. Нейроны дыхательного центра подвержены рефлекторным воздействиям со стороны барорецепторных зон сосудов — дуги аорты, каротидного синуса. Сосудодвигательные рефлексы неразрывно связаны и с изменением функции дыхания. Повышение сосудистого тонуса и усиление сердечной деятельности, соответственно, сопровождаются усилением дыхательной функции. Например, при физической или эмоциональной нагрузке у человека обычно имеет место согласованное повышение минутного объема крови в большом и малом круге, артериального давления и легочной вентиляции. Однако, резкое повышение артериального давления вызывает возбуждение синокаротидных и аортальных барорецепторов, которое приводит к рефлекторному торможению дыхания. Понижение артериального давления, например, при кровопотере, приводит к увеличению легочной вентиляции, что вызвано, с одной стороны, снижением активности сосудистых барорецепторов, с другой — возбуждением артериальных хеморецепторов в результате местной гипоксии, вызванной уменьшением в них кровотока. Учащение дыхания возникает пи повышении давления крови в малом круге кровообращения и при растяжении левого предсердия.

На работу дыхательного центра оказывает влияние афферентация от периферических и центральных *терморецепторов*, особенно при резких и внезапных температурных воздействиях на рецепторы кожи. Погружение человека в холодную воду, например, тормозит выдох, в результате чего возникает затяжной вдох. У животных, у которых отсутствуют потовые железы (например, у собаки), с повышением температуры внешней среды и ухудшением теплоотдачи увеличивается вентиляция легких за счет учащения дыхания (температурное полипное) и усиливается испарение воды через систему дыхания.

Рефлекторные влияния на дыхательный центр весьма обширны, и практически все рецепторные зоны при их раздражении изменяют дыхание. Эта особенность рефлекторной регуляции дыхания отражает общий принцип нейронной организации ретикулярной формации ствола мозга, в состав которой входит и дыхательный центр. Нейроны ретикулярной формации, в том числе и дыхательные нейроны, имеют обильные коллатерали почти от всех афферентных систем организма, что и обеспечивает, в частности, разносторонние рефлекторные влияния на дыхательный центр. На деятельности нейронов дыхательного центра отражается большое количество различных неспецифических рефлекторных влияний. Так, болевые раздражения сопровождаются немедленным изменением дыхательной ритмики. Функция дыхания теснейшим образом связана с эмоциональными процессами: почти все эмоциональные проявления человека сопровождаются изменением функции дыхания; смех, плач — это измененные дыхательные движения.

В дыхательный центр продолговатого мозга непосредственно поступает импульсация от рецепторов легких и рецепторов крупных сосудов, т.е. рецептивных зон, раздражение которых имеет особенно существенное значение для регуляции внешнего дыхания. Однако,

для адекватного приспособления функции дыхания к меняющимся условиям существования организма система регуляции должна обладать полной информацией о том, что происходит в организме и в окружающей среде. Поэтому для регуляции дыхания имеют значение все афферентные сигналы от разнообразных рецептивных полей организма. Однако, вся эта сигнализация поступает не непосредственно в дыхательный центр продолговатого мозга, а в различные уровни головного мозга (рис.8.10), и от них непосредственно может передаваться как на дыхательную, так и на другие функциональные системы. Различные центры головного мозга образуют с дыхательным центром *функционально подвижные ассоциации,* обеспечивающие полноценное регулирование дыхательной функции.

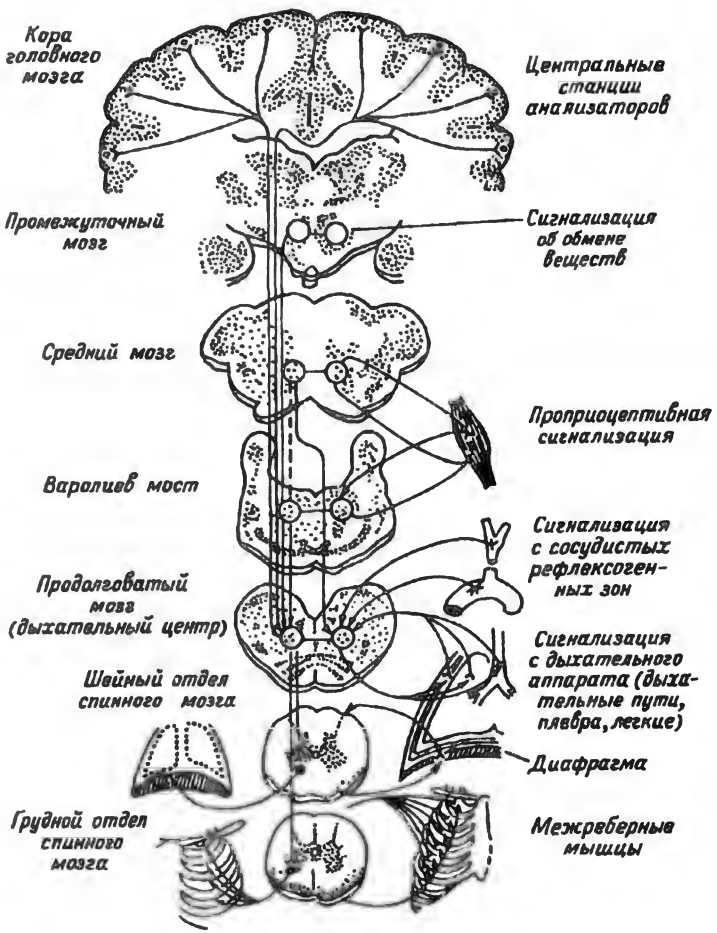



**Рис.8.10.** Схема организации центрального аппарата регуляции дыхания.
Стрелками обозначены пути передачи регулирующих влияний к дыхательному центру продолговатого мозга.

Как видно на рис. 8.10, в центральный механизм, регулирующий дыхание, включены разные уровни ЦНС. Значение для регуляции дыхания структур стволовой части мозга, в том числе варолиевого моста, среднего мозга, заключается в том, что эти отделы ЦНС получают и переключают на дыхательный центр ***проприоцептивную*** и ***интероцептивную сигнализацию,*** а промежуточный мозг — ***сигнализацию об обмене веществ.*** Кора больших полушарий, как центральная станция анализаторных систем, вбирает и обрабатывает сигналы от всех органов и систем, делая возможным адекватное приспособление различных функциональных систем, в том числе и дыхания, к тончайшим изменениям жизнедеятельности организма.

Своеобразие функции внешнего дыхания заключается в том, что она в одной и той же мере и ***автоматическая,*** и ***произвольно управляемая.*** Человек прекрасно дышит во сне и под наркозом; у животных дыхание сохраняет практически нормальный характер даже после удаления всего переднего мозга. В то же время любой человек может произвольно, хотя и ненадолго, остановить дыхание или изменить его глубину и частоту. Произвольное управление дыханием основано на наличии в коре больших полушарий представительства дыхательных мышц и наличии корковомедуллярных нисходящих активирующих и тормозных влияний на эфферентную часть дыхательного центра. Возможность произвольного управления дыханием ограничена определенными пределами изменений напряжения кислорода и углекислоты, а также pH крови. При чрезмерной произвольной задержке дыхания или резком отклонении фактического минутного объема вентиляции от физиологически обоснованного возникает стимул, который возвращает дыхание под контроль дыхательного центра, преодолевая корковое влияние.

Роль коры головного мозга в регуляции дыхания показана в экспериментах на животных с электрическим раздражением различных зон больших полушарий, а также с их удалением. Оказалось, что стоит лишь бескорковому животному в течение 1–2 мин сделать несколько шагов, как у него начинается резко выраженная и длительная одышка, т.е. значительное учащение и усиление дыхания. Следовательно, если требуется приспособление дыхания к условиям внешней среды, например при мышечной деятельности, необходимо участие высших отделов центральной нервной системы. Бескорковые животные сохраняют равномерное дыхание лишь в состоянии полного покоя и теряют способность к адаптации дыхания к изменениям внешней среды при мышечной работе.

Влияние коры головного мозга на дыхание у человека проявляется, например, в усилении дыхания еще в стартовых условиях перед выполнением мышечных усилий, сразу после команды "приготовиться". Дыхание усиливается у человека непосредственно после начала движений, когда образующиеся при мышечной работе гуморальные вещества еще не достигли дыхательного центра. Следовательно, усиление дыхания в самом начале мышечной работы обусловлено рефлекторными воздействиями, повышающими возбудимость дыхательного центра.

Кортикальные влияния на дыхание отчетливо проявляются при тренировке к выполнению одной и той же работы: при этом происходит постепенное развитие и совершенствование адекватных для данной работы функциональных взаимосвязей между мышечной работой и дыханием. На это указывает динамика изменения внешнего дыхания в процессе, например, тренировки к работе на велоэргометре с переменной интенсивностью. Если темп работы постоянен, а ее интенсивность периодически меняется по заранее составленному графику, то по мере тренировки с такой программой средний уровень легочной вентиляции снижается, но изменение вентиляции при переключении на новый уровень интенсивности наступает быстрее. Следовательно, в результате тренировки к работе переменной интенсивности развивается способность к более быстрому переключению деятельности дыхательного аппарата на новый уровень функциональной активности, адекватной новым условиям работы. Лучшая согласованность во времени процессов координации функции внешнего дыхания при переходе от одних условий работы к другим связана с функциональной перестройкой высших отделов ЦНС. В результате этого, по мере тренировки к мышечной работе колебания объема дыхания становятся меньше и дыхание делается более ровным. Выработанный, таким образом, динамический стереотип проявляется в том, что при переходе к работе с постоянной интенсивностью вентиляция легких имеет выраженный ***волнообразный характер***.

Роль высших отделов ЦНС в регуляции дыхания у человека проявляется не только в его способности произвольно менять темп, ритм и амплитуду дыхательных движения, но и в его способности к "сознательному" восприятию своего *гипоксического*, либо *гиперкапнического состояния*.

Человек не может непосредственно воспринимать содержание кислорода и углекислого газа во вдыхаемом воздухе в силу отсутствия адекватных рецепторов в дыхательных путях и легких. Однако, с помощью метода активного выбора предпочитаемых дыхательных смесей (так называемый *газопреферендум*) показано, что люди избегают дышать газовыми смесями, которые вызывают в организме гипоксические или гиперкапнические сдвиги. Например, человеку предлагали выбрать одну из двух поочередно вдыхаемых смесей газов с разным, неизвестным ему содержанием кислорода. В таких условиях смеси, содержавшие 15% $O_2$ и более, люди еще не отличали от обычного воздуха, 12%-е содержание кислорода вызывало у части людей уже отрицательную реакцию, а смесь с 9% кислорода отвергалась почти всеми испытуемыми. Аналогичным образом человек, избегал дышать смесями, обогащенными углекислым газом.

Исследования на спортсменах выявили их способность оценивать гипоксические и гиперкапнические сдвиги в своем организме не только при вдыхании соответствующих газов, но и при интенсивной мышечной деятельности. В частности, после спортивной тренировки исследуемые могли по своим ощущениям почти точно определять степень оксигенации собственной артериальной крови.

При дыхании газовыми смесями, имеющими физиологически неадекватный состав, человек независимо от интенсивности развивающейся гипервентиляции иногда заявляет, что ему "трудно дышать", т.е. жалуется на одышку. Ощущение одышки является отражением рассогласования между хеморецептивной сигнализацией и другими звеньями рефлекторной регуляции дыхания, в том числе обратной афферентацией, исходящей из работающей дыхательной мускулатуры. Такого рода ощущения лежат в основе ***самоконтроля резервной работоспособности*** при выполнении человеком значительной мышечной нагрузки.

## 8.4. Защитная функция дыхательных путей.

Оптимальным для человека является дыхание через нос. Физиологическое преимущество носового дыхания состоит в замедлении и углублении его, что достигается за счет повышения сопротивления всего дыхательного пути. При прохождении вдыхаемого воздуха по имеющим сложную конфигурацию носовым ходам, наряду с ламинарным течением воздушной струи постоянно возникают турбулентные завихрения, что создает дополнительное сопротивление воздушному потоку. Во время спокойного носового дыхания при вдохе на долю полости носа приходится около 50% общего сопротивления воздушному потоку верхних дыхательных путей. Медленное и глубокое дыхание через нос создает лучшие условия для внутрилегочного смешения газов и оптимального газообмена в альвеолах, повышая тем самым эффективность дыхания. Углубленное носовое дыхание улучшает также распределение сурфактанта, препятствующего спадению альвеол и ателектазу легких.

Полость носа обладает хорошо выраженной способностью ***повышать температуру*** поступающего холодного воздуха за счет теплообмена его с кровью сосудов слизистой оболочки. При носовом дыхании температура воздуха в носоглотке лишь на 1–2°С отличается от температуры тела независимо от температуры атмосферного воздуха. Процесс согревания воздуха в носовой полости ***регулируется рефлекторно***. При раздражении холодной струей воздуха чувствительных окончаний тройничного нерва по его афферентным волокнам возбуждение передается к парасимпатическим центрам продолговатого мозга, в результате чего, происходит рефлекторное расширение сосудов слизистой носа. Благодаря повышенному кровенаполнению кавернозной ткани носовых раковин, значительно увеличивается ее объем и, соответственно, сужается просвет носовых ходов. Поэтому воздух в полости носа проходит более тонкой струей и обтекает большую поверхность слизистой оболочки, отчего его согревание теплом крови в сосудах слизистой идет интенсивнее. Выраженное согревающее действие кровеносных сосудов слизистой оболочки полости носа позволило рассматривать эту полость как своеобразный ***физиологический кондиционер***, обеспечивающий нормальное функционирование нижних дыхательных путей. Ротовая полость может принимать участие в нагревании вдыхаемого воздуха,

однако, в отсутствие носового дыхания ротовая полость не в состоянии обеспечить полностью кондиционирующую функцию.

Верхние дыхательные пути регулируют также ***влажность*** вдыхаемого воздуха. Оптимальная относительная влажность воздуха необходима для нормального функционирования мерцательного эпителия бронхов. Дегидратация слизистого слоя, покрывающего и защищающего реснички, увеличивает вязкость секрета, что уменьшает активность мерцательного эпителия. Увлажнение воздуха в полости носа происходит за счет насыщения его влагой, покрывающей слизистую оболочку. Носовая слизь образуется путем проникновения жидкости из кровеносных капилляров, желез слизистой оболочки и слезных желез. У здорового человека для увлажнения вдыхаемого воздуха со слизистой оболочки носа испаряется за сутки более 500 мл воды, однако, этот объем зависит от влажности и температуры наружного воздуха.

Для процесса согревания и увлажнения вдыхаемого воздуха имеет значение и то, что за счет образования мертвого пространства в верхних дыхательных путях поступающий из окружающей среды воздух не проникает непосредственно в бронхи, не смешавшись предварительно с согретым воздухом этого пространства. Существенную роль в этом процессе играет и воздухообмен в придаточных пазухах носа.

***Очищение*** вдыхаемого воздуха при носовом дыхании обеспечивается несколькими механизмами. Наиболее крупные пылевидные частицы удаляются при прохождении воздуха через фильтр волос в преддверии носа. Задержке взвешенных в воздухе частиц способствует характер движения воздуха в полости носа. Из-за турбулентного тока воздушной струи взвешенные частицы оседают на слизистой оболочке носа; дальнейшая судьба этих частиц может быть различной в зависимости от их физических, химических и механических свойств. Попавшие в слой слизи, пылевые частицы, благодаря деятельности ресничек мерцательного эпителия, могут перемещаться с током слизи к глотке и таким путем покидать организм. Почти 85% частиц размером до 4.5 мкм удаляется из вдыхаемого воздуха еще в полости носа; мельчайшие же частицы (размер до 1 мкм) задерживаются здесь лишь в 5%.

При вдыхании воздуха, к которому примешаны частицы дыма, газы, обладающие резким раздражающим действием, или остро пахнущие вещества, происходит рефлекторное замедление и даже остановка дыхания (апное). Одновременно с задержкой дыхания закрывается голосовая щель и сокращается бронхиальная мускулатура, суживающая просвет воздухоносных путей. Эти рефлексы защищают нижние дыхательные пути и легкие от проникновения в них больших количеств раздражающих веществ при вдыхании воздуха, содержащего вредные примеси. Рефлекторная остановка дыхания происходит при действии воды на область нижних носовых ходов ("рефлекс ныряльщиков"), а также сопровождает каждый акт глотания, предохраняя дыхательные пути от попадания в них пищи с потоком воздуха.

Механические и химические раздражения рецепторов дыхательных путей вызывают ***защитные рефлексы*** (кашель, чихание), которые активно удаляют уже попавшие в дыхательную систему вредные примеси к вдыхаемому воздуху, различные инородные тела, пищевые массы или накопившуюся слизь.

***Кашлевой рефлекс*** возникает при раздражении ирритантных рецепторов слизистой оболочки гортани, глотки, трахеи и бронхов. От рецепторов дыхательных путей возбуждение распространяется по афферентным волокнам верхнего гортанного, тройничного и блуждающего нервов до ядра солитарного тракта, а оттуда переходит к экспираторным нейронам дыхательного центра. Эффекторный путь кашлевого рефлекса проходит по вентролатеральному ретикуло-спинальному тракту к мотонейронам спинного мозга, иннервирующим мышцы выдоха, а также по эффекторным волокнам блуждающего нерва к мускулатуре бронхов. Кашлевой рефлекс начинается с глубокого вдоха, в конце которого происходит рефлекторное сокращение мышц гортани и смыкание голосовых связок, а также повышение тонуса бронхиальной мускулатуры. Затем возникает внезапное сильное сокращение экспираторных мышц (главным образом, брюшных) при закрытой голосовой щели, что создает повышение давления воздуха в легких до 100 и более мм рт.ст. Вслед за этим, голосовая щель мгновенно раскрывается и происходит форсированный выдох, при этом сжатый воздух из дыхательных путей толчком с большой скоростью выбрасывается через рот.

***Рефлексогенной зоной чихания*** является слизистая оболочка носа, особенно средней носовой раковины и перегородки, где раздражаются чувствительные окончания тройничного нерва. Механизм чихания аналогичен механизму кашля с той лишь разницей, что при чихании язык прижимается к мягкому небу, поэтому форсированный выдох, возникающий после открытия голосовой щели, происходит не через рот, как при кашле, а через нос. При раздражении примесями вдыхаемого воздуха рефлексогенной зоны носовой полости возникает интенсивное ***слезотечение***, которое также выполняет защитную функцию. При этом слеза стекает не только из конъюнктивального мешка наружу, но и через слезоносовой канал в полость носа, смывая, тем самым, попавшее в нос раздражающее вещество.

# Глава 9. Функции пищеварения*

Жизнь — развитие, деятельность и репродукция живых существ, в том числе и человека, требует соответствующих питательных веществ для обеспечения пластических процессов в органах и тканях и компенсации в них энергетических затрат. Естественным источником получения этих веществ является пища, с которой в организм поступают белки, углеводы, жиры, минеральные соли и витамины. Содержание питательных веществ во внутренней среде представляет динамичную константу, уменьшение которой приводит к изменению трофического гомеостазиса, формированию пищеварительных реакций и потреблению пищи. Постоянный прием веществ, переработка и усвоение их организмом позволяют сохранить его целостность и жизнедеятельность.

***Питательные вещества,*** кроме минеральных солей и воды, не поступают в организм в готовом для усвоения виде, не могут через клеточные мембраны попасть во внутреннюю среду организма. Расщепление сложных компонентов пищи до простых соединений осуществляется в ***пищеварительном тракте.*** Таким образом, ***пищеварение*** — это совокупность процессов, которые обеспечивают физическую и химическую переработку пищевых продуктов, превращение их в компоненты, лишенные видовой специфичности и пригодные к всасыванию и участию в обмене веществ организма. Этапы усвоения пищевых веществ представляются как своеобразный конвейер, реализующий: ***полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание.***

Основными функциями пищеварительного тракта являются: (1) — ***секреторная*** — обеспечивающая выработку и выделение железистыми клетками пищеварительных соков (слюны, желудочного, поджелудочного, кишечного, желчи), содержащих ферменты и факторы (или вещества), обеспечивающие их высокую активность; (2) — ***моторно-эвакуаторная*** или двигательная — которая осуществляется мускулатурой пищеварительного аппарата и обеспечивает изменение агрегатного состояния пищи, ее измельчение, перемешивание с пищеварительными соками и передвижение в орально-аборальном направлении; (3) — ***всасывательная*** — обеспечивающая перенос конечных продуктов переваривания, воды, солей и витаминов через слизистую оболочку из полости пищеварительного тракта во внутреннюю среду организма (кровь и лимфу); (4) — ***экскреторная*** (вы-

*В подготовке главы принимали участие Б.В.Гаталяк, проф. Л.Н.Карпенко, Е.Р.Косый и Л.Б.Куцык.

делительная) — реализуемая посредством выделения из организма некоторых продуктов обмена (метаболитов), солей тяжелых металлов, лекарственных веществ; (5) — ***инкреторная*** — в результате которой специфическими клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также поджелудочной железой выделяются гормоны, стимулирующие или тормозящие функции органов пищеварения; (6) — ***защитная*** — обеспечивающаяся барьерной функцией желудочно-кишечного тракта, осуществляющей защиту организма от вредных агентов (бактерицидное, бактериостатическое и дезинтоксикационное действие) и (7) — ***рецепторная*** (анализаторная) — обусловленная тем, что хемо- и механорецепторные поля внутренних поверхностей органов пищеварительного тракта могут быть общими для рефлекторных дуг висцеральных систем (выделения, сердечно-сосудистой, выделительной) и соматических рефлексов. Кроме того, пищеварительный тракт участвует в гемопоэзе, поскольку желудочными железами вырабатывается вещество гемамин (внутренний фактор Кастла), необходимый для всасывания цианкобаламина (витамин $B_{12}$), требующийся для нормального созревания эритробластов. Слизистая оболочка желудка и тонкой кишки, печень (наряду с костным мозгом и селезенкой являются депо ферритина — белкового соединения железа, участвующего в синтезе гемоглобина.

**Основные типы пищеварения**. В процессе развития живых организмов для химической переработки пищи у них сформировалось несколько типов пищеварения. Для человека характерен так называемый ***собственный тип пищеварения,*** при котором организм использует собственные ферменты для ассимиляции пищи. В свою очередь этот тип подразделяется на ***внутриклеточное, внеклеточное и мембранное пищеварение.***

***Внутриклеточное*** пищеварение является филогенетически наиболее древним типом и характеризуется тем, что сами ферменты не секретируются из клетки, а гидролизируют мельчайшие частицы пищевых веществ, попадающих внутрь нее, посредством мембранных транспортных механизмов.

У высокоорганизованных животных и человека гидролитическое действие фермента реализуется в полостях пищеварительного тракта, а секреторные клетки пищеварительных желез находятся от них на некотором отдалении, поэтому такой тип пищеварения называется ***внеклеточным, дистантным*** или ***полостным***. В результате внеклеточного расщепления вещества пищи распадаются до размеров, доступных для внутриклеточного гидролиза.

Устойчивой является концепция ***мембранного*** (пристеночного, контактного) пищеварения, согласно которой в слизистом слое и в зоне щеточной каймы энтероцитов (клетки слизистой оболочки кишечника), значительно увеличивается скорость гидролитических процессов. Этот тип пищеварения имеет место на всех уровнях эволюционного развития и обусловлен наличием у энтероцитов щеточной каймы, образованной выростами цитоплазмы, ограниченной плазматической мембраной. Внешняя поверхность этой мембраны покрыта гликока-

ликсом, который состоит из мукополисахаридных нитей, связанных кальциевыми мостиками.

Гликокаликс адсорбирует из полости кишки секретируемые пищеварительными железами (преимущественно поджелудочной железой) ферменты, которые осуществляют промежуточные стадии гидролиза всех основных пищевых веществ. Конечные стадии расщепления белков, углеводов и возможно жиров реализуют собственно кишечные ферменты, синтезируемые энтероцитами и встроенные в структуры их мембран. Структурная организация апикальных мембран энтероцитов такова, что благодаря ей создаются условия для сопряжения процессов конечного гидролиза пищевых веществ и начала их всасывания. Этому способствует близкое расположение встроенных в мембрану собственных кишечных ферментов и транспортных систем, обеспечивающих всасывание.

## 9.1. Секреторная функция органов пищеварения.

Эволюционное развитие и совершенствование морфологических структур и функций у высших животных привело к появлению тонко дифференцированного пищеварительного аппарата. Дифференциация заключалась в морфологическом и функциональном разграничении пищеварительной трубки на специальные отделы, где пища, в зависимости от ее свойств и специализации отделов, подвергается действию пищеварительных соков. На всем протяжении пищеварительная трубка покрыта слизистой оболочкой, содержащей важнейший структурный и функциональный компонент — секреторные железистые клетки, из которых формируются пищеварительные железы. В каждом отделе имеется морфологическая и функциональная специализация железистых клеток, способных выделять в просвет пищеварительный сок, обладающий специфическими свойствами.

Морфологически железистые структуры представлены как одноклеточными, так и многоклеточными железами. К первому типу относятся бокаловидные клетки кишечника, ко второму — эпителиальные клеточные поля (секреторный эпителий поверхности слизистой желудка); внеэпителиальные многоклеточные железы, выводные протоки которых открываются на поверхность слизистой (железы слизистой оболочки ротовой полости, пищевода, кардиальные, пилорические и фундальные железы желудка, дуоденальные (бруннеровские железы), а также большие пищеварительные железы, представляющие скопление секреторных клеток, ацинусы которых располагаются вне пищеварительной трубки, а длинные выводные протоки открываются в ее просвет (слюнные железы, поджелудочная железа, печень).

Мембранный потенциал различных секреторных клеток пищеварительного тракта колеблется в широких пределах — от 10 до 80 мВ. У большинства клеток потенциал покоя не превышает 30–35 мВ. Базальная и апикальная мембраны поляризованы не одинаково. Возбуждение секреторных клеток сопровождается деполяризацией мембраны (исключение составляют клетки слюнных желез) и воз-

никновением секреторного потенциала, усиливающего различие в поляризации мембран, что создает условия для перемещения секреторного продукта к апикальной части клетки.

***Секреция*** — сложный процесс, в течение которого секреторная клетка получает из крови необходимые вещества, синтезирует из них секреторный продукт и вместе с водой и электролитами в виде секрета выделяет его в полость пищеварительного тракта.

Секреция пищеварительных соков сопровождается повторяющимися изменениями в структуре и обменных процессах в клетке — ***секреторный цикл.*** Последний представляет собой связанные между собой процессы секретообразования — ***поглощение материала, внутриклеточный синтез*** и ***секретовыделение.***

Пищеварительные железы обильно васкуляризованы и из крови, протекающей по сосудам, секреторные клетки получают воду, неорганические и низкомолекулярные органические вещества (аминокислоты, моносахариды, жирные кислоты). В зависимости от молекулярного веса и размеров молекул вещества поступают в клетку с помощью пиноцитоза, диффузным путем, и при участии активных транспортных систем. Базальные мембраны капилляров и ацинусов, а также плазматическая мембрана секреторной клетки выполняют транспортную функцию, требующую энергетических затрат, что сопровождается изменением активности АТФаз и щелочной фосфатазы. Поступлением веществ в клетку заканчивается первая фаза секреторного цикла — ***поглощение*** и начинается вторая — ***внутриклеточный синтез.***

В белокпродуцирующей клетке поступившие через базальную мембрану исходные вещества синтезируются на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума в первичный секреторный продукт, созревающий в комплексе Гольджи. Секрет накапливается в конденсирующих вакуолях, превращающихся в гранулы зимогена (профермент).

Формирование слизистого секрета (мукополисахариды, гликопротеиды) в клетках пищеварительных желез происходит в пластическом комплексе Гольджи. Однако не исключено, что многие полисахариды синтезируются в различных структурных элементах клетки. Синтезированный секрет накапливается в клетке и по мере накопления секреторного продукта начинается фаза выделения (экструзии) секрета из железистой клетки. В зависимости от продолжительности различных фаз секреторного цикла секреция может быть непрерывной или прерывистой (ритмической).

Для непрерывного типа секреции (секреторные клетки поверхностного эпителия слизистой желудка) характерно выделение секрета по мере синтеза. При этом в клетке происходит одновременно как поглощение материала и внутриклеточный синтез, так и выделение секрета. При прерывистом, ритмическом типе (бокаловидные слизистые клетки кишечника) имеет место последовательный переход от одного процесса к другому и синтез новой порции секрета начинается после выведения предшествующей.

По типу выделения секрета клетки пищеварительного тракта делят на ***голокриновые*** — клетки поверхностного эпителия желудка. Их

особенность состоит в том, что вся клетка превращается в секрет в результате ее дегенерации; ***апокриновые*** — клетки протоков слюнных желез человека в эмбриогенезе — выделяющие секрет с частью цитоплазмы, и ***мерокриновые*** — клетки большинства пищеварительных желез, в которых выделение секрета не сопровождается разрушением клетки или отрывом ее части, а осуществляется через отверстия, образовавшиеся при слиянии липопротеидной оболочки гранулы с клеточной мембраной. После выделения секрета подобная клетка вновь начинает его синтезировать.

По характеру отделяемого секрета пищеварительные железы могут быть ***белок-, мукопротеид-*** и ***минералсекретирующие.***

Вещества, поступающие тем или иным путем в клетку используются не только как исходный материал для секреторного продукта, но и для обеспечения обмена в самой клетке. В результате ее жизнедеятельности из клетки выделяются вода, растворенные в ней неорганические вещества (секреты), участвовавшие в метаболизме, а также мочевая и молочная кислота, мочевина, креатин, $CO_2$ и другие метаболиты (экскреты).

***Пищеварительные соки*** состоят из воды, неорганических и органических веществ. Наибольшее значение среди органических веществ имеют соединения белковой природы — ферменты, которые являются катализаторами биохимических процессов и относятся к группе гидролаз, способных присоединять к субстрату $H^+$ и $OH^-$, превращая высокомолекулярные вещества в низкомолекулярные. Ферменты пищеварительных соков обладают характерными свойствами, которые проявляются в ускорении биохимических реакций, и в специфичности действия. Это свойство зависит от способности расщеплять определенные вещества, что позволяет выделить группы ферментов ***глюколитических*** (гидролиз углеводов до ди- и моносахаридов), ***протеолитических*** (гидролиз белков до пептидов, пептонов и аминокислот), ***липолитических*** (гидролиз жиров до глицерина и жирных кислот). Свойства ферментов пищеварительных соков проявляются также зависимостью их активности от температуры и pH среды, необходимостью активаторов для проявления своего действия, поскольку некоторые ферменты (протеазы, липазы) выделяются в неактивном состоянии, что обусловливает устойчивость самих желез к переваривающему действию ферментов и, наконец, зависимостью их активности от наличия ингибиторов, которые ее тормозят.

В клетках пищеварительных желез, как правило, имеется постоянно присутствующий полный набор ферментов — это конститутивные ферменты, отношения между которыми могут изменяться в зависимости от состава пищи. Однако, при контакте клетки с каким-либо специфическим субстратом могут появиться адаптивные (индуцированные) ферменты, которые обладают весьма узкой направленностью действия.

Клетками синтезируется и выделяется первичный секрет, который в зависимости от скорости прохождения его по протокам желез может менять свой состав. Секреторная активность пищеварительных желез, состав и свойства выделяемого ими секрета зависят от

пищевого рациона и режима питания, отражающихся на способности желез адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды.

Количество пищеварительных соков, вырабатываемых всеми пищеварительными железами, составляет 608 л в сутки. Большая часть их в кишечнике подвергается обратному всасыванию.

## 9.2. Принципы регуляции пищеварительной деятельности желудочно-кишечного тракта.

Натощак желудочно-кишечный тракт находится в состоянии ***относительного покоя***, которое характеризуется периодической функциональнай активностью. Прием пищи оказывает мощное пусковое влияние на его проксимальный отдел, что выражается в резком и кратковременном усилении секреции слюнных, желудочных и поджелудочной желез, увеличении желчевыделения (за счет сокращения желчного пузыря). Желудок расслабляется (пищевая релаксация), начинает выделяться секрет богатый ферментами и накопленный в железах вне приема пищи ("запальный сок"), на короткое время снижается моторная активность проксимального отдела тонкой кишки. Этот период характерен для рефлекторных воздействий на систему пищеварения, осуществляемых центральными и местными нервными механизмами.

Интенсивность и характер секреции и моторики желудочно-кишечного тракта изменяется за счет корригирующих нервных и гуморальных влияний по принципу обратной связи, которая формируется под влиянием содержащихся в пище веществ на рецепторные элементы пищеварительных органов. Находящаяся в желудочно-кишечном тракте пища является тем субстратом, который подвергается действию секретов пищеварительных желез. В то же время физические и химические составляющие указанной смеси служат средством регуляции пищеварительного процесса путем изменения секреторной, моторной деятельности и всасывания. Регуляторный контроль обеспечивается сенсорной информацией, характеризующей объем, консистенцию, степень наполнения и давление в полости пищеварительной трубки, наличие недостаточно измельченных кусочков, pH, осмотическое давление, температуру, концентрацию промежуточных и конечных продуктов гидролиза питательных веществ, концентрацию некоторых пищеварительных ферментов.

Рецепция и передача сенсорной информации о столь многочисленных параметрах желудочно-кишечного тракта возможна лишь при наличии ***регуляторных механизмов,*** основными из которых являются: (1) — ***нервно-проводниковый*** механизм передачи информации от соответствующих рецепторных нервных окончаний; (2) — ***паракринно-нервно-проводниковый,*** обеспечивающийся эндокринной клеткой слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Ее пептид высвобождается в интерстиции, возбуждает рецептирующий нейрон, благодаря импульсивной активности которого информация поступает в соответствующие уровни центральной нервной системы; (3) — ***гормональный путь*** передачи, который состоит в том, что пептид эн-

докринной клетки попадает в кровоток и переносится им к центральным и периферическим нервным приборам; (4) — ***нутритивный путь,*** обеспечивающийся всосавшимися в кровоток продуктами гидролиза питательных веществ, действующими на центральные и периферические управляющие механизмы.

Степень участия указанных механизмов в регуляции деятельности разных отделов желудочно-кишечного тракта различна. В проксимальных отделах наиболее выражены рефлекторные механизмы, в дистальных же их роль меньше. Гуморальный вид регуляции наиболее выражен в его "средней" зоне (гастро-панкреато-холецистодуоденальный комплекс), где особенно велика роль гастроинтестинальных гормонов. Локальные, местные механизмы в наибольшей степени представлены в дистальных отделах желудочно-кишечного тракта и связаны с энтеральной нервной системой и диффузной эндокринной системой.

Энтеральная система обладает высокой активностью. В ее сплетениях выделяют группы рецепторных, вставочных и эффекторных нейронов. В окончаниях этих нейронов одновременно могут высвобождаться несколько медиаторов, взаимодействие которых способно вызывать усиление или торможение деятельности секреторных и моторных эффектов.

Защитная роль в регуляции деятельности пищеварительного аппарата принадлежит его диффузной эндокринной системе. Продуцируемые ею пептиды реализуют свои эффекты не только через кровоток (эндокринно), но и путем диффузии через интерстиций (паракринно) к клеткам-мишеням, в роли которых выступают миоциты, гландулоциты, эндокринные клетки и интрамуральные нейроны.

В регуляции секреторной и моторной активности желудочно-кишечного тракта имеет место сопряжение и взаимодействие нервных и гуморальных факторов, которое проявляется в суммации, модуляции и потенцировании эффектов, лежащих в основе адаптационно-трофических влияний. Существует три типа регуляции секреции и моторики: (1) — ***рефлекторная регуляция*** с участием рефлекторных дуг, замыкающихся в центральной нервной системе, в экстра- и интрамуральных ганглиях. Этот тип регуляции осуществляется при раздражении экстеро- и интероцепторов; (2) — ***гуморальная регуляция,*** реализующаяся посредством пептидов, высвобождающихся эндокринными клетками самого желудочно-кишечного тракта и переносимых кровотоком к гландулоцитам, миоцитам и интрамуральным нейронам; (3) — ***паракринная регуляция,*** осуществляемая пептидами эндокринных клеток, поступающими в интерстиций и диффундирующими к расположенным рядом эффекторным клеткам.

Важное значение в координации деятельности желудочно-кишечного тракта имеет закономерность, согласно которой раздражители стимулируют функции в месте их действия и дистальнее, а проксимальнее — тормозят. Такими раздражителями являются различные компоненты химуса, образовавшиеся в ходе пищеварительного процесса. При снижении интенсивности обработки пищи в том или ином отделе пищеварительной трубки в нем происходит более длительная задержка

пищевой массы и увеличивается секреция. Тем самым компенсируется начальное недостаточное переваривание пищи. Переход недостаточно обработанных пищевых масс из вышележащего в дистально расположенный отдел желудочно-кишечного тракта приводит к усилению в нем секреторных и гидролитических процессов.

Особенностью вегетативных волокон иннервирующих пищеварительные органы является то, что в их составе содержится не только холин- и адренергические, но и пептидергические волокна, в окончаниях которых в качестве медиаторов выделяются различные пептиды. Симпатические преганглионарные нейроны выделяют на окончаниях аксонов ацетилхолин, энкефалин и нейротензин, постганглионарные — норадреналин, ацетилхолин и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Парасимпатические преганглионарные нейроны — ацетилхолин и энкефалин, а постганглионарные — ацетилхолин, энкефалин и ВИП.

Таким образом, в условиях целостного организма нервные и гуморальные механизмы и местные регулирующие факторы обеспечивают тонкую регуляцию секреции и моторики. Поэтому каждому виду пищи соответствует характерная для нее моторика и секреция органов пищеварения.

Посредством регуляторных механизмов секреторная деятельность пищеварительных желез адаптируется к пищевому рациону и виду пищи. При этом изменяется интенсивность секреции клеток и число одновременно функционирующих клеток в составе данной железы, интенсивность синтеза секреторного продукта, находящихся в его составе ферментов и соотношения между отдельными видами. Различают адаптацию секреции ферментов двух видов: ***медленную***, то есть адаптацию к более или менее длительным рационам питания, и ***быструю*** (срочную), состоящую в приспособлении секреции ферментов к виду принятой пищи.

**Гормоны желудочно-кишечного тракта.** В регуляции деятельности пищеварительных желез большое значение имеют гормоны пищеварительного тракта. Они продуцируются диффузной эндокринной системой, клетки которой рассеяны среди эпителиоцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и во многом отличаются от клеток сконцентрированных в эндокринных железах.

Большинство эндокринных клеток слизистой оболочки пилорической части желудка и тонкого кишечника контактирует с полостью этих органов своей узкой специализированной частью — ***рецепторным полюсом***. Содержимое полости служит для клетки основным источником информации о количестве, природе, состоянии пищи и продуктов переваривания. Фундальные клетки не подвержены подобным влияниям. В основном их секреторные гранулы выделяются в химус на базальной или вдоль нижней части боковой поверхности желудка.

Прежде чем поступить в кровь, активные пептиды и амины взаимодействуют с клетками-мишенями, в том числе с нервными окончаниями, с клетками гладкой мускулатуры и стенок сосудов (паракринное действие). Продуктам одних клеток свойственна, главным

образом, эндокринная активность (G, S, I, K), другим —паракринные функции (D, $D_1$, EC, L) (см.табл.9.1). Следовательно, эндокринно–экзокринные и межэндокринные корреляции могут осуществляться через межклеточное пространство, а также путем прямого контакта с клеткой. Эндокринную систему пищеварительной трубки обозначают по разному: диффузная эндокринная система, АР–система (Amine Precursors Uptake and Decarboxylating sistem — по свойству клеток этой системы поглощать аминный предшественник и карбоксилировать его), гастроинтестинальная гормональная система. Продукты деятельности этой системы называют ***гастроинтестинальными гормонами, пептид–гормонами,*** энтеринами, регуляторными пептидами, гормонами ГЭП (гастроэнтеропанкреатические).

Гастроинтестинальные пептиды и амины регулируют секрецию воды, электролитов и ферментов, моторику, кишечное всасывание, высвобождение гормонов, трофику (в том числе пролиферативные процессы), выполняют роль нейротрансмиттеров. В таблице 9.1 приведены основные гастроинтестинальные гормоны, места их образования и вызываемые ими эффекты.

Энтериновые гормоны оказывают влияние не только на деятельность пищеварительной трубки, но и на другие системы организма: сердечно–сосудистую, центральную нервную систему. Многие пептиды желудочно–кишечного тракта влияют на различные стороны метаболизма через гипоталамус и железы внутренней секреции и непосредственно на метаболизм клеток. Запуск механизма высвобождения гормонов из продуцирующих их эндокринных клеток, в основном, связан с приемом пищи. Так, прием смешанной пищи усиливает высвобождение в кровь гастрина, секретина, ХЦК–ПЗ, ВИП, мотилина, инсулина, глюкагона, ПП, нейротензина, энтероглюкагона, серотонина, эндорфинов.

Особенностью гормонов является их способность влиять на несколько функций пищеварительных органов, причем один и тот же гормон может по разному влиять, например, на моторику разных отделов пищеварительного тракта. Эти эффекты в значительной мере определяются органом–мишенью, свойствами мембранных рецепторов его клеток.

Для энтеральных пептидов характерным является каскадный механизм выделения гормонов и запуск функций. Так, усиление секреторной активности обкладочных клеток под влиянием гастрина приводит к увеличению кислотности содержимого желудка, поступление которого в двенадцатиперстную кишку вызывает выделение секретина, серотонина, ВИП и других пептидов.

Итак, нервные и гуморальные механизмы регуляции обеспечивают взаимосвязанные влияния на функции органов желудочно–кишечного тракта для достижения эффективности гидролиза и всасывания питательных веществ.

**Особенности кровоснабжения органов желудочно–кишечного тракта.** Особенностью кишечного кровообращения является дренаж венозной крови в портальную систему печени. Кровоснабжение в

**Таблица 9.1** Гормоны желудочно-кишечного тракта, место их образования и эффекты действия

| Название гормона | Место выработки гормона | Типы эндокринных клеток | Эффект действия гормонов |
|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Соматостатин | Желудок, проксимальный отдел тонкой кишки, поджелудочная железа | D-клетки | Тормозит выделение инсулина и глюкагона, большинства известных желудочно-кишечных гормонов (секретина, ГИПа, мотилина, гастрина); тормозит активность париетальных клеток желудка и ацинарных клеток поджелудочной железы. |
| Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) | Во всех отделах желудочно-кишечного тракта | $D_1$-клетки | Тормозит действие холецистокинина, секрецию соляной кислоты и пепсина желудком, стимулированную гистамином, расслабляет гладкие мышцы кровеносных сосудов, желчного пузыря. |
| Панкреатический полипептид (ПП) | Поджелудочная железа | $D_2$-клетки | Антагонист ХЦК-ПЗ, усиливает пролиферацию слизистой оболочки тонкой кишки, поджелудочной железы и печени; участвует в регуляции обмена углеводов и липидов. |
| Гастрин | Антральная часть желудка, поджелудочная железа, проксимальный отдел тонкой кишки | G-клетки | Стимулирует секрецию и выделение пепсина желудочными железами, возбуждает моторику расслабленного желудка и 12-перстной кишки, а также желчного пузыря. |
| Гастрон | Антральный отдел желудка | G-клетки | Снижает объем желудочной секции и выход кислоты в желудочном соке. |
| Бульбогастрон | Антральный отдел желудка | G-клетки | Тормозит секрецию и моторику желудка. |
| Дуокринин | Антральный отдел желудка | G-клетки | Стимулирует выделение секрета бруннеровых желез 12-перстной кишки. |
| Бомбезин | Желудок и проксимальный отдел тонкой кишки | P-клетки | Стимулирует высвобождение гастрина, усиливает сокращение желчного пузыря и выделение ферментов поджелудочной железой, усиливает выделение энтероглюкагона. |
| Секретин | Тонкий кишечник | S-клетки | Стимулирует секрецию бикарбонатов и воды поджелудочной железой, печенью, железами Бруннера, пепсина-желудком; тормозит секрецию соляной кислоты в желудке |

**Таблица 9.1** (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| Холецистокинин-панкреозимин (ХЦК-ПЗ) | Тонкий кишечник | I-клетки | Возбуждает выход ферментов и в слабой степени стимулирует выход бикарбонатов поджелудочной железой, тормозит секрецию соляной кислоты в желудке, усиливает сокращение желчного пузыря и желчевыделение, усиливает моторику тонкой кишки. |
| Энтероглюкагон | Тонкий кишечник | $EC_1$-клетки | Тормозит секреторную активность желудка, снижает в желудочном соке содержание $K^+$ и повышает $Ca^{2+}$, тормозит моторику желудка и тонкой кишки. |
| Мотилин | Проксимальный отдел тонкой кишки | $EC_2$-клетки | Возбуждает секрецию пепсина желудком и секрецию поджелудочной железы, ускоряет эвакуацию содержимого желудка. |
| Гастроингибирующий пептид (ГИП) | Тонкий кишечник | K-клетки | Тормозит выделение соляной кислоты и пепсина, высвобождение гастрина, моторику желудка, возбуждает секрецию толстой кишки. |
| Нейротензин | Дистальный отдел тонкой кишки | N-клетки | Тормозит секрецию соляной кислоты железами желудка, усиливает высвобождение глюкагона. |
| Энкефалины (Эндорфины) | Проксимальный отдел тонкой кишки и поджелудочная железа | L-клетки | Тормозит секрецию ферментов поджелудочной железой, усиливает высвобождение гастрина, возбуждает моторику желудка. |
| Субстанция P | Тонкая кишка | $EC_1$-клетки | Усиливает моторику кишечника, слюноотделение, тормозит высвобождение инсулина. |
| Вилликинин | Двенадцатиперстная кишка | $EC_1$-клетки | Стимулирует ритмические сокращения ворсинок тонкой кишки. |
| Энтерогастрон | Двенадцатиперстная кишка | $EC_1$-клетки | Тормозит секреторную активность и моторику желудка. |
| Серотонин | Желудочно-кишечный тракт | $EC_1$,$EC_2$-клетки | Тормозит выделение соляной кислоты в желудке, стимулирует выделение пепсина, активирует секрецию поджелудочной железы, желчевыделение, кишечную секрецию. |

**Таблица 9.1** (Продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|
| Гистамин | Желудочно-кишечный тракт | $EC_2$-клетки | Стимулирует выделение секреции желудка и поджелудочной железы, расширяет кровеносные капилляры, оказывает активирующее влияние на моторику желудка и кишечника. |
| Инсулин | Поджелудочная железа | $\beta$-клетки | Стимулирует транспорт веществ через клеточные мембраны, способствует утилизации глюкозы и образованию гликогена, тормозит липолиз, активирует липогенез, повышает интенсивность синтеза белка. |
| Глюкагон | Поджелудочная железа | $\alpha$-клетки | Мобилизирует углеводы, тормозит секрецию желудка и поджелудочной железы, тормозит моторику желудка и кишок. |

желудке, тонком и толстом кишечнике — гетерогенное, так как организация и распределение кровотока осуществляется по трем параллельным сосудистым сетям в соответствии слоям–оболочкам стенок пищеварительного канала — *слизистым, подслизистым* и *мышечным*. Кровоснабжение и васкуляризация слизистой оболочки наиболее высока, что соответствует ее более высоким энергетическим затратам, метаболической потребности и функциональной активности (реализация механизмов активного эпителиального транспорта). Суммарно кровоток в слизисто–подслизистом слое составляет около 80% от общего, 20% приходится на мышечную оболочку.

Отмечена неравномерность кровоснабжения разных участков кишечника: кровоток выше в двенадцатиперстной кишке и уменьшается в аборальном направлении по его ходу. В толстом кишечнике он ниже, чем в тонком, значительно уменьшаясь в проксимо–дистальном направлении. Максимальная вазодилатация, вызываемая изопропилнорадреналином, увеличивает общий кровоток в 8–10 раз и 90% увеличения приходится на слизисто–подслизистый слой, 50% всей крови проходит через ворсинки.

Около 30% общего потребления кислорода организмом в покое приходится у человека на органы желудочно–кишечного тракта и печень.

Кровоснабжение ворсинки осуществляется за счет центральной артериолы, являющейся конечной и переходящей у основания или на верхушке ворсинки в густую субэпителиальную капиллярную сеть, которая формирует в самой ворсинке венозный ствол. Это позволило обосновать представление о противоточном обменнике в ме

ханизмах транспорта веществ в кишечнике: часть всасывающихся веществ, поступающих в субэпителиальную капиллярную сеть, путем диффузии по градиенту концентраций проникает из капилляров в центральную артериолу ворсинки, а через ее стенку (у верхушки) переходит к эпителиальным клеткам. Возникает круг, по которому циркулируют и задерживаются в ворсинках легкодиффундирующие, жирорастворимые вещества, всосавшиеся из просвета кишки. Наличие механизма противоточного обмена в ворсинках тонкого кишечника устраняет возможность немедленного и одновременного попадания в общий кровоток и печень больших количеств всасывающихся веществ (что может привести к изменению осмотического равновесия), позволяет части артериального кислорода диффундировать в капилляры у основания ворсинок, не достигая их верхушек и способствуя, по-видимому, постоянному отторжению и быстрому обновлению эпителиальных клеток на верхушке.

## 9.3. Пищеварение в ротовой полости

*Ротовая полость* является начальным отделом пищеварительного тракта, где осуществляются: анализ вкусовых свойств веществ и разделения их на пищевые и отвергаемые; защита пищеварительного тракта от попадания некачественных пищевых веществ и экзогенной микрофлоры; измельчение, смачивание слюной пищи, начальный гидролиз углеводов и формирование пищевого комка; раздражение механо-, хемо-, терморецепторов, вызывающее возбуждение деятельности не только собственных, но и пищеварительных желез желудка, поджелудочной железы, печени, двенадцатиперстной кишки.

Роль внешнего барьера по защите организма от патогенной микрофлоры ротовая полость выполняет благодаря наличию в слюне бактерицидного вещества лизоцима (муромидаза), антивирусному действию нуклеазы слюны, способности иммуноглобулина А слюны связывать экзотоксины, а также в результате фагоцитоза лейкоцитов (4000 в 1 $см^3$ слюны) и угнетения патогенной микрофлоры нормальной флорой полости рта.

*Слюнными железами* вырабатываются гормоноподобные вещества, которые участвуют в регуляции фосфорно-кальциевого обмена костей и зубов, в регенерации эпителия слизистой оболочки ротовой полости, пищевода, желудка и в регенерации симпатических волокон при их повреждении.

Пища находится в ротовой полости 16–18 секунд и за это время слюна, выделяемая железами в ротовую полость, смачивает сухие вещества, растворяет растворимые и обволакивает твердые, нейтрализует раздражающие жидкости или уменьшает их концентрацию, облегчает удаление несъедобных (отвергаемых) веществ, смывая их со слизистой оболочки ротовой полости.

**Секреторная функция слюнных желез.** У человека имеется три пары больших слюнных желез: *околоушные, подъязычные, подчелюстные* и, кроме того, большое количество мелких желез, рассе-

янных в слизистой оболочке рта. Слюнные железы состоят из слизистых и серозных клеток. Первые выделяют мукоидный секрет густой консистенции, вторые — жидкий, серозный или белковый. Околоушные слюнные железы содержат только серозные клетки. Такие же клетки находятся и на боковых поверхностях языка. Подчелюстные и подъязычные — смешанные железы, содержат как серозные, так и слизистые клетки. Подобные железы расположены и в слизистой оболочке губ, щек, на кончике языка. Подъязычные и мелкие железы слизистой выделяют секрет постоянно, а околоушная и подчелюстная — при их стимуляции.

Ежедневно продуцируется от 0,5 до 2,0 л слюны. Ее pH колеблется от 5,25 до 8,0. Важным фактором, влияющим на состав слюны, является скорость ее секреции, составляющая у человека при "покойном" состоянии слюнных желез 0,24 мл/мин. Однако скорость секреции может колебаться даже в состоянии покоя от 0,01 до 18,0 мл/мин и возрастать при жевании пищи до 200 мл/мин.

Секрет различных слюнных желез неодинаков и меняется в зависимости от характера раздражителя. Слюна человека представляет собой вязкую, опалесцирующую, слегка мутную (благодаря присутствию клеточных элементов) жидкость с удельным весом 1,001–1,017 и вязкостью 1,10–1,33.

Смешанная слюна человека содержит 99,4–99,5% воды и 0,5–0,6% плотного остатка, который состоит из неорганических и органических веществ. Неорганические компоненты представлены ионами калия, натрия, кальция, магния, железа, хлора, фтора, роданистых соединений, фосфата, хлорида, сульфата, бикарбоната и составляют примерно 1/3 часть плотного остатка.

Органические вещества плотного остатка — белки (альбумины, глобулины, свободные аминокислоты), азотосодержащие соединения небелковой природы (мочевина, аммиак, креатин), бактерицидные вещества — лизоцим (мурамидаза) и ферменты: альфа-амилаза и мальтаза. Альфа-амилаза является гидролитическим ферментом и расщепляет 1,4-глюкозидные связи в молекулах крахмала и гликогена с образованием декстринов, а затем мальтозы и сахарозы. Мальтоза (глюкозидаза) расщепляет мальтозу и сахарозу до моносахаридов. В слюне в незначительном количестве имеются и другие ферменты — протеазы, пептидазы, липаза, щелочная и кислая фосфатаза, РНК-азы и др. Вязкость и ослизняющие свойства слюны обусловлены наличием мукополисахаридов (муцина).

**Механизм образования слюны.** Слюна образуется как в ацинусах, так и в протоках слюнных желез. В цитоплазме железистых клеток содержатся секреторные гранулы, располагающиеся преимущественно в околоядерной и апикальной частях клеток, вблизи аппарата Гольджи. В слизистых и серозных клетках гранулы различаются как по своей величине, так и по химической природе. В ходе секреции размер, количество и расположение гранул изменяется, аппарат Гольджи приобретает более четкие очертания. По мере созревания секреторных гранул они смещаются от аппарата Гольджи к вершине

клетки. В гранулах осуществляется синтез органических веществ, которые двигаются с водой через клетку по эндоплазматической сети. В ходе секреции количество коллоидного материала, находящегося в виде секреторных гранул, постепенно уменьшается и возобновляется в период покоя.

В ацинусах желез осуществляется первый этап образования слюны — ***первичный секрет,*** содержащий альфаамилазу и муцин. Содержание ионов в первичном секрете незначительно отличается от их концентрации во внеклеточных жидкостях. В слюнных протоках состав секрета существенно изменяется: ионы натрия активно реабсорбируются, а ионы калия активно секретируются, но с меньшей скоростью, чем всасываются ионы натрия. В результате концентрация натрия в слюне снижается, тогда как концентрация ионов калия возрастает. Существенное преобладание реабсорбции ионов натрия над секрецией ионов калия увеличивает электронегативность в слюнных протоках (до 70 мВ), что вызывает пассивную реабсорбцию ионов хлора, значительное снижение концентрации которых в это же время сопряжено с понижением концентрации ионов натрия. Одновременно усиливается секреция ионов бикарбоната эпителием протоков в просвет протоков.

**Регуляция слюноотделения.** Отделение слюны является сложным рефлекторным актом, осуществляющимся вследствие раздражения рецепторов ротовой полости пищей или другими веществами (***безусловно-рефлекторные*** раздражители), а также раздражения зрительных и обонятельных рецепторов внешним видом и запахом пищи, видом обстановки, в которой происходит прием пищи (***условно-рефлекторные*** раздражители).

Возбуждение, возникшее при раздражении механо-, хемо- и терморецепторов ротовой полости достигает центра слюноотделения в продолговатом мозге по афферентным волокнам V, VII, IX, X пар черепно-мозговых нервов. Эфферентные влияния к слюнным железам поступают по парасимпатическим и симпатическим нервным волокнам. Преганглионарные парасимпатические волокна к подъязычным и подчелюстным слюнным железам идут в составе барабанной струны (ветвь VII пары) к подъязычному и подчелюстному ганглиям, расположенным в теле соответствующих желез, постганглионарные — от указанных ганглиев к секреторным клеткам и сосудам желез. К околоушным железам преганглионарные парасимпатические волокна идут от нижнего слюноотделительного ядра продолговатого мозга в составе IX пары черепно-мозговых нервов. От ушного узла постганглионарные волокна направляются к секреторным клеткам и сосудам.

Преганглионарные симпатические волокна, иннервирующие слюнные железы, являются аксонами нейронов боковых рогов II–VI грудных сегментов спинного мозга и заканчиваются в верхнем шейном ганглии. Отсюда постганглионарные волокна направляются к слюнным железам. Раздражение парасимпатических нервов сопровождается обильной секрецией жидкой слюны, содержащей неболь-

шие количества органических веществ. При раздражении симпатических нервов выделяется небольшое количество слюны, которая содержит муцин, делающий ее густой и вязкой. В связи с этим парасимпатические нервы называют *секреторными*, а симпатические — *трофическими*. При "пищевой" секреции парасимпатические влияния на слюнные железы обычно сильнее, чем симпатические.

Регуляция объема воды и содержания органических веществ в слюне осуществляется *слюноотделительным центром*. В ответ на раздражение механо-, хемо- и терморецепторов ротовой полости различными пищевыми или отвергаемыми веществами в афферентных нервах дуги слюноотделительного рефлекса формируются отличающиеся по частоте пачки импульсов.

Разнообразие афферентной импульсации в свою очередь сопровождается возникновением мозаики возбуждения в слюноотделительном центре, соответствующей частоте импульсов, и разной эфферентной импульсацией к слюнным железам. Рефлекторные влияния тормозят слюноотделение вплоть до его прекращения. Торможение может быть вызвано болевым раздражением, отрицательными эмоциями и др.

Возникновение слюноотделения при виде и (или) запахе пищи связано с участием в процессе соответствующих зон коры больших полушарий головного мозга, а также передней и задней групп ядер гипоталамуса (см.главу 15).

Рефлекторный механизм является основным, но не единственным механизмом возбуждения слюноотделения. На секрецию слюны оказывают влияние гормоны гипофиза, поджелудочной и щитовидной желез, половые гормоны. Обильное отделение слюны наблюдается при асфиксии вследствие раздражения слюноотделительного центра угольной кислотой. Выделение слюны может быть стимулировано вегетотропными фармакологическими веществами (пилокарпин, прозерин, атропин).

**Жевание.** *Жевание* — сложный физиологический акт, заключающийся в измельчении пищевых веществ, смачивании их слюной и формировании пищевого комка. Жевание обеспечивает качество механической и химической обработки пищи и определяет время ее пребывания в полости рта, оказывает рефлекторное влияние на секреторную и моторную деятельность пищеварительного тракта. В жевании участвуют верхняя и нижняя челюсти, жевательная и мимическая мускулатура лица, язык, мягкое небо и слюнные железы.

Регуляция жевания осуществляется *рефлекторно*. Возбуждение от рецепторов слизистой оболочки рта (механо-, хемо- и терморецепторов) передается по афферентным волокнам II, III ветви тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного нерва и барабанной струны в центр жевания, который находится в продолговатом мозге. Возбуждение от центра к жевательным мышцам передается по эфферентным волокнам тройничного, лицевого и подъязычного нерва. Возможность произвольно регулировать функцию жевания позволяет считать, что существует корковая регуляция процесса жевания. В этом случае возбуждение от чувствительных ядер ствола мозга по

афферентному пути через специфические ядра таламуса переключается на корковый отдел вкусового анализатора (см. главу 16), где в результате анализа поступившей информации и синтеза образа раздражителя решается вопрос о съедобности или несъедобности вещества, поступившего в ротовую полость, что влияет на характер движений жевательного аппарата.

В грудном возрасте процессу жевания соответствует сосание, которое обеспечивается рефлекторным сокращением мышц рта и языка, создающих в ротовой полости разрежение в пределах 100–150 мм вод.ст.

**Глотание.** *Глотание* — сложный рефлекторный акт, при помощи которого пища переводится из ротовой полости в желудок. Акт глотания представляет собой цепь последовательных взаимосвязанных этапов, которые можно разделить на три фазы: (1) *ротовую* (произвольную), (2) *глоточную* (непроизвольную, быструю) и (3) *пищеводную* (непроизвольную, медленную).

*Пищевой комок* (объемом 5–15 $см^3$) скоординированными движениями щек и языка продвигается к корню языка, за передние дужки глоточного кольца (*первая фаза*). С этого момента акт глотания становится непроизвольным (рис.9.1). Раздражение пищевым комком рецепторов слизистой оболочки мягкого неба и глотки передается по языкоглоточным нервам к центру глотания в продолговатом мозге, эфферентные импульсы от которого идут к мышцам полости рта, глотки, гортани и пищевода по волокнам подъязычных, тройничных, языкоглоточных и блуждающих нервов, чем и обеспечивается возникновение координированного сокращения мышц языка и мускулатуры, приподнимающей мягкое небо. Благодаря этому вход в полость носа со стороны глотки закрывается мягким небом и язык перемещает пищевой комок в глотку. Одновременно происходит смещение подъязычной кости, приподнимается гортань, и как результат — закрытие входа в гортань надгортанником. Этим предотвращается попадание пищи в дыхательные пути. В это же время открывается верхний пищеводный сфинктер — утолщение мышечной оболочки пищевода, образованное волокнами циркулярного направления в верхней половине шейной части пищевода, и пищевой комок поступает в пищевод (*вторая фаза*). Верхний пищеводный сфинктер сокращается после прохождения пищевого комка в пищевод, предотвращая пищеводно-глоточный рефлекс.

*Третья фаза* глотания — прохождение пищи по пищеводу и перевод ее в желудок. Пищевод является мощной рефлексогенной зоной. Рецепторный аппарат представлен здесь в основном механорецепторами. Вследствие раздражения последних пищевым комком происходит рефлекторное сокращение мускулатуры пищевода. При этом последовательно сокращаются кольцевые мышцы (с одновременным расслаблением нижележащих). Волны сокращений (называемые *перистальтическими*) последовательно распространяются в сторону желудка, передвигая пищевой комок. Скорость распространения пищевой волны 2–5 см/с. Сокращение мускулатуры пищевода связано с

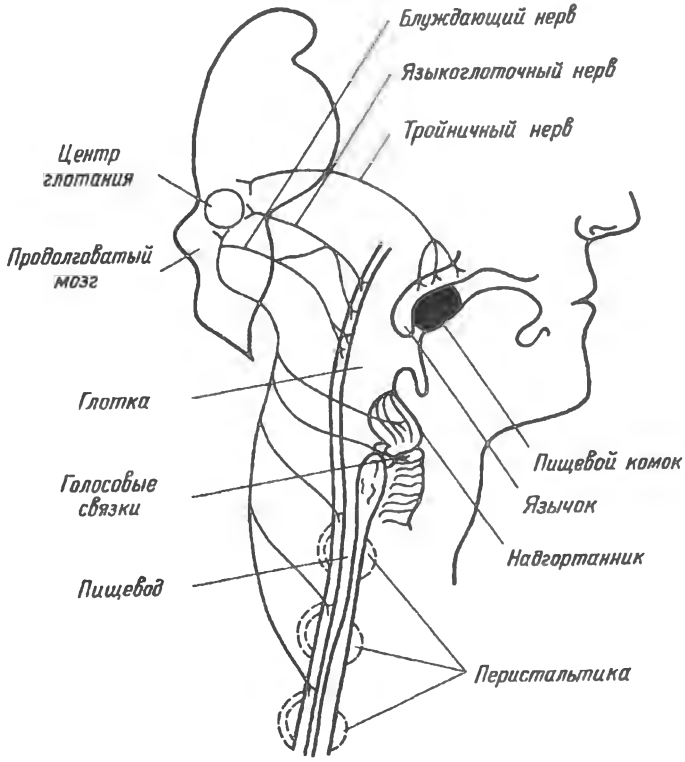



**Рис.9.1.** Процесс глотания.

поступлением из продолговатого мозга эфферентной импульсации по волокнам возвратного и блуждающего нервов.

Движение пищи по пищеводу обусловлено рядом факторов. Во-первых, перепадом давления между полостью глотки и началом пищевода — от 45 мм рт.ст. в полости глотки (в начале глотания) до 30 мм рт.ст. (в пищеводе). Во-вторых, наличием перистальтических сокращений мышц пищевода, в-третьих —тонусом мускулатуры пищевода, который в торакальном отделе почти в три раза ниже, чем в шейном, и, в-четвертых — силой тяжести пищевого комка. Скорость прохождения пищи по пищеводу зависит от консистенции пищи: плотная проходит за 3-9 с, жидкая — за 1-2 с.

Центр глотания через ретикулярную формацию связан с другими центрами продолговатого и спинного мозга, возбуждение которого в момент глотания вызывает торможение деятельности дыхательного центра и снижение тонуса блуждающего нерва. Это сопровождается остановкой дыхания и учащением сердечных сокращений.

При отсутствии глотательных сокращений вход из пищевода в желудок закрыт — мышцы кардиального отдела желудка находятся в

состоянии тонического сокращения. Когда перистальтическая волна и комок пищи достигают конечной части пищевода, тонус мышц кардиальной части желудка снижается и комок пищи поступает в желудок. При наполнении желудка пищей тонус кардиальных мышц повышается и препятствует обратному току желудочного содержимого из желудка в пищевод.

## 9.4. Пищеварение в желудке

***Желудок*** является отделом пищеварительного тракта, в котором пища, смешанная со слюной, покрытая вязкой слизью слюнных желез пищевода, задерживается от 3 до 10 часов для ее механической и химической обработки. К функциям желудка относятся: (1) ***депонирование пищи***; (2) ***секреторная*** — отделение желудочного сока, обеспечивающего химическую обработку пищи; (3) — ***двигательная*** — перемешивание пищи с пищеварительными соками и ее передвижение порциями в двенадцатиперстную кишку; (4) — ***всасывания*** в кровь незначительных количеств веществ, поступивших с пищей. Вещества, растворенные в спирту, всасываются в значительно больших количествах; (5) — ***экскреторная*** — выделение вместе с желудочным соком в полость желудка метаболитов (мочевина, мочевая кислота, креатин, креатинин), концентрация которых здесь превышает пороговые величины, и веществ, поступивших в организм извне (соли тяжелых металлов, йод, фармакологические препараты); (6) — ***инкреторная*** — образование активных веществ (гормонов), принимающих участие в регуляции деятельности желудочных и других пищеварительных желез (гастрин, гистамин, соматостатин, мотилин и др.); (7) — ***защитная*** — бактерицидное и бактериостатическое действие желудочного сока и возврат недоброкачественной пищи, предупреждающий ее попадание в кишечник.

**Секреторная деятельность желудка** осуществляется ***желудочными железами***, продуцирующими желудочный сок и представленными тремя видами клеток: ***главными*** (главные гландулоциты), принимающие участие в выработке ферментов; ***париетальными*** (париетальные гландулоциты), участвующие в выработке хлористоводородной кислоты (HCl) и ***добавочными*** (мукоциты), выделяющими мукоидный секрет (слизь).

Клеточный состав желез изменяется в зависимости от принадлежности их к тому или иному отделу желудка, соответственно изменяется состав и свойства секрета, который они выделяют.

**Состав и свойства желудочного сока.** В состоянии покоя "натощак" из желудка человека можно извлечь около 50 мл желудочного содержимого нейтральной или слабокислой реакции (pH=6,0). Это смесь слюны, желудочного сока (так называемая "базальная" секреция), а иногда — забрасываемое в желудок содержимое двенадцатиперстной кишки.

Общее количество ***желудочного сока***, отделяющегося у человека при обычном пищевом режиме, составляет 1,5–2,5 л в сутки. Это

бесцветная, прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость с удельным весом 1,002–1,007. В соке могут быть хлопья слизи. Желудочный сок имеет кислую реакцию (pH=0,8–1,5) вследствие высокого содержания в нем хлористоводородной кислоты (0,3–0,5%). Содержание воды в соке 99,0–99,5% и 1,0–0,5% — плотных веществ. Плотный остаток представлен органическими и неорганическими веществами (хлоридами, сульфатами, фосфатами, бикарбонатами натрия, калия, кальция, магния). Основной *неорганический* компонент желудочного сока — хлористоводородная кислота — может быть в свободном и связанном с протеинами состоянии. *Органическая* часть плотного остатка — это ферменты, мукоиды (желудочная слизь), один из них — гастромукопротеид (внутренний фактор Кастла), необходим для всасывания витамина $B_{12}$. В небольшом количестве здесь находятся азотсодержащие вещества небелковой природы (мочевина, мочевая кислота, молочная кислота и др.).

**Механизм секреции хлористоводородной кислоты.** Хлористоводородная кислота (HCl) вырабатывается париетальными клетками, расположенными в перешейке, шейке и верхнем отделе тела железы (рис.9.2). Эти клетки характеризуются исключительным богатством митохондрий вдоль внутриклеточных канальцев. Площадь мембраны

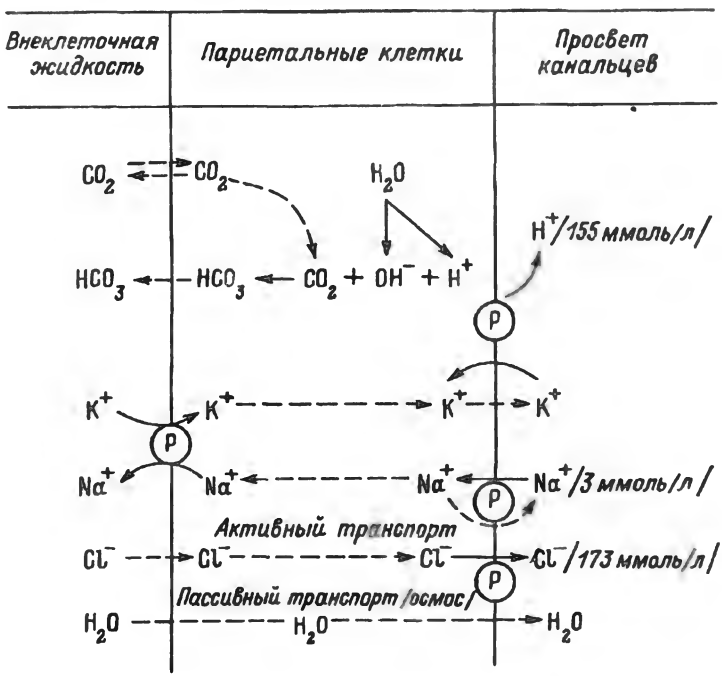



**Рис.9.2.** Образование соляной кислоты желудочного сока. Пояснения в тексте.

канальцев и апикальной поверхности клеток невелика и при отсутствии специфической стимуляции в цитоплазме этой зоны имеется большое количество тубовезикул. Во время стимуляции на высоте секреции создается избыток площади мембран в результате встроенных в них тубовезикул, что сопровождается значительным увеличением клеточных канальцев, проникающих вплоть до базальной мембраны. Вдоль вновь образованных канальцев располагается множество четко структурированных митохондрий, площадь внутренней мембраны которых возрастает в процессе биосинтеза HCl. Число и протяженность микроворсинок многократно возрастает, соответственно увеличивается площадь контакта канальцев и апикальной мембраны клетки с внутренним пространством железы. Увеличение площади секреторных мембран способствует наращиванию в них числа ионных переносчиков. Таким образом, увеличение секреторной активности париетальных клеток обусловливается увеличением площади секреторной мембраны. Это сопровождается повышением суммарного заряда ионного переноса, и увеличением числа контактов мембран с митохондриями — поставщиками энергии и ионов водорода для синтеза HCl.

Кислопродуцирующие (оксинтные) клетки желудка активно используют собственный гликоген для нужд секреторного процесса. Секреция HCl характеризуется как ярко выраженный цАМФ-зависимый процесс, активация которого протекает на фоне усиления гликогенолитической и гликолитической активности, что сопровождается продукцией пирувата. Окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил-КоА·$CO_2$ осуществляется пируватдегидрогеназным комплексом и сопровождается накоплением в цитоплазме НАД·$H_2$. Последний используется для генерирования $H^+$ в процессе секреции HCl. Расщепление триглицеридов в слизистой желудка под влиянием триглицеридлипазы и последующая утилизация жирных кислот создает в 3–4 раза больший приток восстановительных эквивалентов в митохондриальную цепь переноса электронов. Обе цепи реакции, как аэробный гликолиз, так и окисление жирных кислот, запускаются посредством цАМФ-зависимого фосфорилирования соответствующих ферментов, обеспечивающих генерирование ацетил-КОа в цикле Кребса и восстановительных эквивалентов для электронпереносящей цепи митохондрий. $Ca^{2+}$ выступает здесь как абсолютно необходимый элемент секреторной системы HCl.

Процесс цАМФ-зависимого фосфорилирования обеспечивает активацию желудочной карбангидразы, роль которой как регулятора кислотно-щелочного равновесия в кислотопродуцирующих клетках особенно велика. Работа этих клеток сопровождается длительной и массовой потерей ионов $H^+$ и накоплением в клетке $OH^-$, способных оказать повреждающее действие на клеточные структуры. Нейтрализация гидроксильных ионов и является главной функцией карбангидразы. Образующиеся бикарбонатные ионы посредством электронейтрального механизма выводятся в кровь, а ионы $Cl^-$ входят в клетку.

Кислотопродуцирующие клетки на наружных мембранах имеют две мембранные системы, участвующие в механизмах продукции $H^+$ и

секреции HCl — это $Na^+$, $K^+$–АТФаза и ($H^+$+$K^+$)–АТФаза. $Na^+$, $K^+$–АТФаза, расположенная в базолатеральных мембранах, переносит $K^+$ в обмен на $Na^+$ из крови, а ($H^+$+$K^+$)–АТФаза, локализованная в секреторной мембране, транспортирует калий из первичного секрета в обмен на выводимые в желудочный сок ионы $H^+$.

В период секреции митохондрии всей своей массой в виде муфты, охватывают секреторные канальцы и их мембраны сливаются, образуя митохондриально–секреторный комплекс, где ионы $H^+$ могут непосредственно акцентироваться ($H^+$+$K^+$)–АТФазой секреторной мембраны и транспортироваться из клетки.

Таким образом, кислотообразующая функция обкладочных клеток характеризуется наличием в них процессов фосфорилирования — дефосфорилирования, существованием митохондриальной окислительной цепи, транспортирующей ионы $H^+$ из матриксного пространства, а также ($H^+$+$K^+$)–АТФазы секреторной мембраны, перекачивающей протоны из клетки в просвет железы за счет энергии АТФ.

Вода поступает в канальцы клетки путем осмоса. Конечный секрет, поступающий в канальцы, содержит HCl в концентрации 155 ммоль/л, хлористый калий в концентрации 15 ммоль/л и очень малое количество хлористого натрия.

**Роль хлористоводородной кислоты в пищеварении.** В полости желудка хлористоводородная кислота (HCl) стимулирует секреторную активность желез желудка; способствует превращению пепсиногена в пепсин, путем отщепления ингибирующего белкового комплекса; создает оптимальное pH для действия протеолитических ферментов желудочного сока; вызывает денатурацию и набухание белков, что способствует их расщеплению ферментами; обеспечивает антибактериальное действие секрета. Хлористоводородная вода способствует также переходу пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку; участвует в регуляции секреции желудочных и поджелудочных желез, стимулируя образование гастроинтестинальных гормонов (гастрина, секретина); стимулирует секрецию фермента энтерокиназы энтероцитами слизистой двенадцатиперстной кишки; участвует в створаживании молока, создавая оптимальные условия среды и стимулирует моторную активность желудка.

Помимо хлористоводородной кислоты в желудочном соке в небольших количествах содержатся кислые соединения — кислые фосфаты, молочная и угольная кислоты, аминокислоты.

**Ферменты желудочного сока.** Основным ферментативным процессом в полости желудка является начальный гидролиз белков до альбумоз и пептинов с образованием небольшого количества аминокислот. Желудочный сок обладает протеолитической активностью в широком диапазоне pH с оптимумом действия при pH 1,5–2,0 и 3,2–4,0.

В желудочном соке выделено семь видов пепсиногенов, объединенных общим названием *пепсины*. Образование пепсинов осуществляется из неактивных предшественников — пепсиногенов, находя-

щихся в клетках желудочных желез в виде гранул зимогена. В просвете желудка пепсиноген активируется HCl путем отщепления от него ингибирующего белкового комплекса. В дальнейшем, в ходе секреции желудочного сока активация пепсиногена осуществляется аутокаталитически под действием уже образовавшегося пепсина.

При оптимальной активности среды песин оказывает лизирующее действие на белки, разрывая в белковой молекуле пептидные связи, образованные группами фениламина, тирозина, триптофана и других аминокислот. В результате этого воздействия белковая молекула распадается на пептоны, протеазы и пептиды. Пепсин обеспечивает гидролиз главных белковых веществ, особенно коллагена — основного компонента волокон соединительной ткани.

Основными пепсинами желудочного сока являются:

(1) *пепсин А* — группа ферментов, гидролизирующих белки при pH=1,5–2,0. Часть пепсина (около 1%) переходит в кровеносное русло, откуда вследствие небольшого размера молекулы фермента проходит через клубочковый фильтр и выделяется с мочой (уропепсин). Определение содержания уропепсина в моче используется в лабораторной практике для характеристики протеолитической активности желудочного сока;

(2) *гастриксин, пепсин С, желудочный катепсин* — оптимум pH для ферментов этой группы является 3,2–3,5. Соотношение между пепсином А и гастриксином в желудочном соке человека от 1:1 до 1:5;

(3) *пепсин В, парапепсин, желатиназа* — разжижает желатину, расщепляет белки соединительной ткани. При pH=5,6 и выше действие фермента угнетается;

(4) *реннин, пепсин Д, химозин* — расщепляют казеин молока в присутствии ионов $Ca^{++}$, с образованием параказеина и сывороточного белка.

Содержание пепсинов и гастриксина в слизистой различных отделов желудка неодинаково: пепсины отсутствуют в антральном отделе желудка, гастриксин же присутствует во всех отделах желудка.

Желудочный сок содержит ряд непротеолитических ферментов. Это — *желудочная липаза*, расщепляющая жиры, которые находятся в пище в эмульгированном состоянии (жиры молока), на глицерин и жирные кислоты при pH=5,9–7,9. У детей желудочная липаза расщепляет до 59% жира молока. В желудочном соке взрослых людей липазы мало. *Лизоцим* (мурамидаза), имеющийся в желудочном соке, обладает антибактериальным действием. *Уреаза* — расщепляет мочевину при pH=8,0. Освобождающийся при этом аммиак нейтрализирует HCl.

**Желудочная слизь и ее роль в пищеварении.** Обязательным органическим компонентом желудочного сока является *слизь*, которая продуцируется всеми клетками слизистой оболочки желудка. Наибольшую мукоидпродуцирующую активность проявляют добавочные клетки (мукоциты). В состав слизи входят нейтральные мукополисахариды, сиаломуцины, гликопротеины и гликаны.

***Нерастворимая слизь*** (муцин) является продуктом секреторной активности добавочных клеток (мукоциты) и клеток поверхностного эпителия желудочных желез. Муцин освобождается через апикальную мембрану, образует слой слизи, обволакивающий слизистую оболочку желудка и препятствующий повреждающим воздействиям экзогенных факторов. Этими же клетками одновременно с муцином продуцируется ***бикарбонат***. Образующийся при взаимодействии муцина и бикарбоната ***мукозо–бикарбонатный барьер*** предохраняет слизистую от аутолиза под воздействием соляной кислоты и пепсинов.

При pH ниже 5,0 вязкость слизи уменьшается, она растворяется и удаляется с поверхности слизистой оболочки, при этом в желудочном соке появляются хлопья, комочки слизи. Одновременно со слизью удаляется адсорбированные ею ионы водорода и протеиназы. Таким образом формируется не только механизм защиты слизистой оболочки, но и происходит активация пищеварения в полости желудка.

***Нейтральные мукополисахариды*** (основная часть нерастворимой и растворимой слизи) являются составной частью групповых антигенов крови, фактора роста и антианемического фактора Кастла.

***Сиаломуцины***, входящие в состав слизи, способны нейтрализовать вирусы и препятствовать вирусной гемаглютинации. Они же участвуют в синтезе HCl.

***Гликопротеины***, вырабатываемые париетальными клетками, являются внутренним фактором Кастла, необходимым для всасывания витамина $B_{12}$. Отсутствие этого фактора приводит к развитию заболевания, известного под названием $B_{12}$–дефицитной анемии (железодефицитная анемия).

**Регуляция желудочной секреции.** В регуляции секреторной деятельности желудочных желез участвуют нервный и гуморальный механизмы. Весь процесс желудочного сокоотделения условно можно разделить на три наслаивающиеся друг на друга во времени фазы: ***сложнорефлекторную*** (цефалическую), ***желудочную*** и ***кишечную***.

Первоначальное возбуждение желудочных желез (первая цефалическая или сложнорефлекторная фаза) обусловлено раздражением зрительных, обонятельных и слуховых рецепторов видом и запахом пищи, восприятием всей обстановки, связанной с приемом пищи (условнорефлекторный компонент фазы). На эти воздействия наслаиваются раздражения рецепторов ротовой полости, глотки, пищевода при попадании пищи в ротовую полость, в процессе ее жевания и глотания (безусловнорефлекторный компонент фазы).

Первый компонент фазы начинается с выделения желудочного сока в результате синтеза афферентных зрительных, слуховых и обонятельных раздражений в таламусе, гипоталамусе, лимбической системе и коре больших полушарий головного мозга. Это создает условия для повышения возбудимости нейронов пищеварительного бульбарного центра и запуска секреторной активности желудочных желез.

Раздражение рецепторов ротовой полости, глотки и пищевода передается по афферентным волокнам V, IX, X пар черепномозговых нервов в центр желудочного сокоотделения в продолговатом

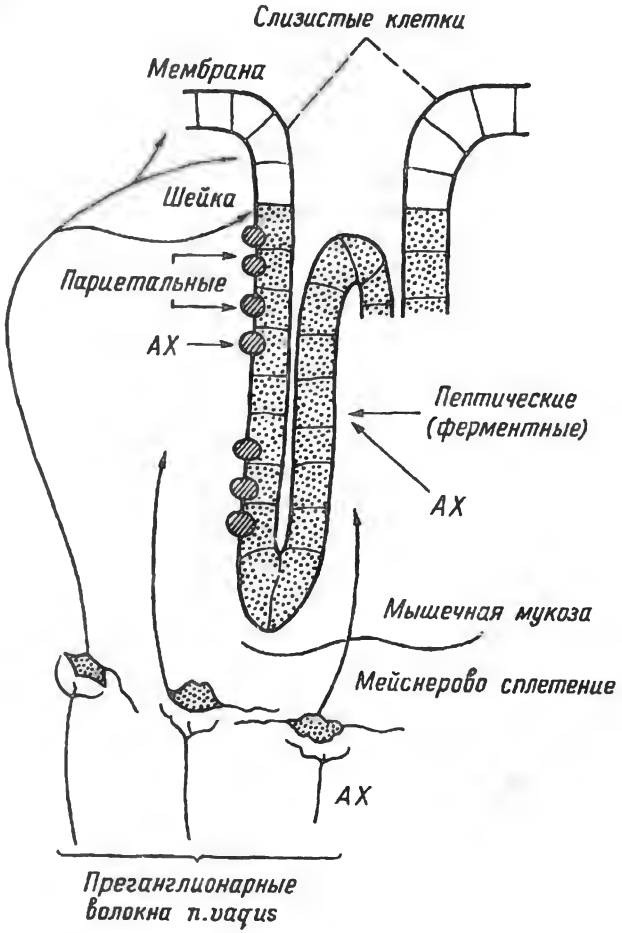



**Рис.9.3.** Нервная регуляция желудочных желез.

мозге. От центра импульсы по эфферентным волокнам блуждающего нерва направляются к желудочным железам, что приводит к дополнительному безусловнорефлекторному усилению секреции (рис.9.3). Сок, выделяющийся под влиянием вида и запаха пищи, жевания и глотания, получил название "*аппетитного*" или запального. Вследствие его выделения желудок оказывается заранее подготовленным к приему пищи. Наличие этой фазы секреции было доказано И.П.Павловым в классическом эксперименте с мнимым кормлением у эзофаготомированных собак.

Желудочный сок, полученный в первую сложнорефлекторную фазу, обладает высокой кислотностью и большой протеолитической активностью. Секреция в эту фазу зависит от возбудимости пищевого центра, легко тормозится при воздействии различных внешних и внутренних раздражителей.

На первую сложнорефлекторную фазу желудочной секреции накладывается вторая — желудочная (нейрогуморальная). В регуляции желудочной фазы секреции принимают участие блуждающий нерв, местные интрамуральные рефлексы. Выделение сока в эту фазу связано с рефлекторным ответом при действии на слизистую оболочку желудка механических и химических раздражителей (пища, попавшая в желудок, соляная кислота, выделившаяся с "запальным соком", растворенные в воде соли, экстрактивные вещества мяса и овощей, продукты переваривания белков), а также стимуляцией секреторных клеток тканевыми гормонами (гастрин, гистамин, бомбезин).

Раздражение рецепторов слизистой оболочки желудка вызывает поток афферентных импульсов к нейронам стволового отдела мозга, что сопровождается увеличением тонуса ядер блуждающего нерва и значительным усилением потока эфферентных импульсов по блуждающему нерву к секреторным клеткам. Выделение из нервных окончаний ацетилхолина не только стимулирует деятельность главных и обкладочных клеток, но и вызывает выделение гастрина G-клетками антрального отдела желудка. *Гастрин* — наиболее сильный из известных стимуляторов обкладочных и в меньшей степени главных клеток. Кроме того, гастрин стимулирует пролиферацию клеток слизистой и увеличивает кровоток в ней. Выделение гастрина усиливается в присутствии аминокислот, дипептидов, а также при умеренном растяжении антрального отдела желудка. Это вызывает возбуждение сенсорного звена периферической рефлекторной дуги энтеральной системы и через интернейроны стимулирует активность G-клеток. Наряду со стимуляцией обкладочных, главных и G-клеток, ацетилхолин усиливает активность гистидиндекарбоксилазы ECL-клеток, что приводит к повышению содержания гистамина в слизистой оболочке желудка. Последний выполняет роль ключевого стимулятора выработки соляной кислоты. Гистамин действует на $H_2$-рецепторы обкладочных клеток, он необходим для секреторной активности этих клеток. Гистамин оказывает также стимулирующее действие на секрецию желудочных протеиназ, однако, чувствительность зимогеновых клеток к нему невелика в связи с низкой плотностью $H_2$-рецепторов на мембране главных клеток.

Третья (кишечная) фаза желудочной секреции возникает при переходе пищи из желудка в кишечник. Количество желудочного сока, выделяющегося в эту фазу, не превышает 10% от общего объема желудочного секрета. Желудочная секреция в начальном периоде фазы возрастает, а затем начинает снижаться.

Увеличение секрета обусловлено значительным усилением потока афферентных импульсов от механо- и хеморецепторов слизистой 12-перстной кишки при поступлении из желудка слабокислой пищи и выделением гастрина G-клетками двенадцатиперстной кишки. По мере поступления кислого химуса и снижения pH дуоденального содержимого ниже 4,0 секреция желудочного сока начинает угнетаться. Дальнейшее угнетение секреции вызвано появлением в слизистой 12-ти перстной кишки *секретина*, который является антагонистом гастрина, но в то же время усиливает синтез пепсиногенов.

По мере наполнения 12-ти перстной кишки и увеличения концентрации продуктов белкового и жирового гидролиза угнетение секреторной активности нарастает под влиянием пептидов, выделяемых желудочно-кишечными эндокринными железами (соматостатин, вазоактивный кишечный пептид, холесцитокинин, желудочный ингибиторный гормон, глюкагон). Возбуждение афферентных нервных путей возникает при раздражении хемо- и осморецепторов кишечника поступившими из желудка пищевыми веществами.

Гормон *энтерогастрин*, образующийся в слизистой оболочке кишечника, является одним из стимуляторов желудочной секреции и в третьей фазе. Продукты переваривания пищи (особенно белки), всосавшись в кишечнике в кровь, могут стимулировать желудочные железы путем усиления образования гистамина и гастрина.

**Стимуляция желудочной секреции.** Часть нервных импульсов, возбуждающих желудочную секрецию, берет начало в дорзальных ядрах блуждающего нерва (в продолговатом мозге), достигает по его волокнам энтеральной системы, а затем поступает к желудочным железам. Другая часть секреторных сигналов возникает внутри самой энтеральной нервной системы. Таким образом, в нервной стимуляции желудочных желез принимают участие как центральная нервная система, так и энтеральная нервная система. Рефлекторные влияния поступают к желудочным железам по рефлекторным дугам двух видов. Первые — длинные рефлекторные дуги — включают структуры, по которым афферентные импульсы направляются от слизистой оболочки желудка к соответствующим центрам головного мозга (в продолговатый мозг, гипоталамус), эфферентные — направляются обратно к желудку по блуждающим нервам. Вторые — короткие рефлекторные дуги — обеспечивают осуществление рефлексов в пределах местной энтеральной системы. Стимулы, вызывающие возникновение этих рефлексов, возникают при растяжении стенки желудка, тактильных и химических (HCl, пепсин и др.) воздействиях на рецепторы слизистой оболочки желудка.

Нервные сигналы, поступающие к желудочным железам по рефлекторным дугам, стимулируют секреторные клетки и одновременно активируют G-клетки, продуцирующие гастрин. Гастрин представляет собой полипептид, секретируемый в двух формах: "большой гастрин", содержащий 34 аминокислоты (G-34), и меньшая форма (G-17), в состав которой входят 17 аминокислот. Последний более эффективен.

Гастрин, поступающий к железистым клеткам с током крови, возбуждает париетальные клетки и в меньшей степени — главные. Скорость секреции соляной кислоты под влиянием гастрина может возрасти в 8 раз. Выделившаяся соляная кислота, в свою очередь, возбуждая хеморецепторы слизистой оболочки, способствует секреции желудочного сока.

Активация блуждающего нерва сопровождается также усилением активности гистидиндекарбоксилазы в желудке, вследствие чего в его слизистой оболочке увеличивается содержание гистамина. Пос-

ледний непосредственно действует на париетальные гландулоциты, значительно увеличивая секрецию HCl.

Таким образом, ацетилхолин, освобождающийся на нервных окончаниях блуждающего нерва, гастрин и гистамин оказывают одновременно стимулирующее воздействие на желудочные железы, обусловливая выделение хлористоводородной кислоты. Секреция пепсиногена главными гландулоцитами регулируется ацетилхолином (освобождающимся на окончаниях блуждающего нерва и других энтеральных нервов), а также воздействием хлористоводородной кислоты. Последнее связано с возникновением энтеральных рефлексов при раздражении HCl рецепторов слизистой оболочки желудка, а также с выделением под влиянием HCl гастрина, оказывающего прямое воздействие на главные гландулоциты.

**Пищевые вещества и желудочная секреция.** Адекватными возбудителями желудочной секреции являются вещества, употребляемые в пищу. Функциональные приспособления желудочных желез к различной пище выражаются в различном характере секреторной реакции на них желудка. Индивидуальная адаптация секреторного аппарата желудка к характеру пищи обусловлена ее качеством, количеством, режимом питания. Классическим примером приспособительных реакций желудочных желез являются изученные И.П.Павловым секреторные реакции в ответ на прием пищи, содержащей преимущественно углеводы (хлеб), белки (мясо), жиры (молоко).

Наиболее эффективным возбудителем секреции является белковая пища (рис.9.4). Белки и продукты их переваривания обладают выраженным сокогонным действием. После приема мяса развивается

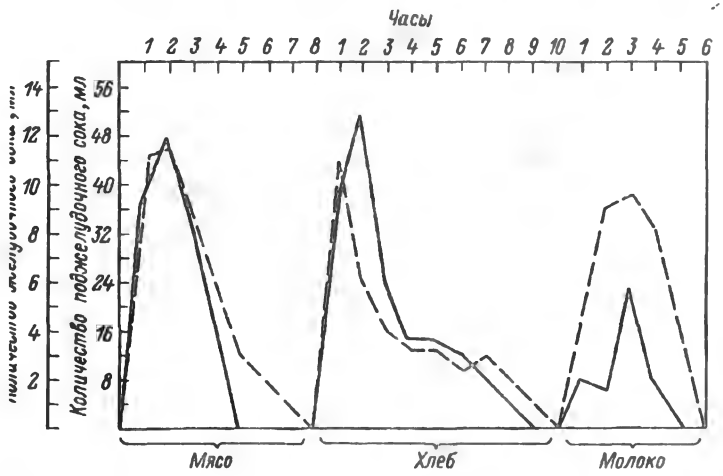



**Рис.9.4.** Выделение желудочного и поджелудочного сока на различные пищевые вещества.
Желудочный сок — пунктирная линия, поджелудочный сок — сплошная линия.

довольно энергичная секреция желудочного сока с максимумом на 2-м часе. Длительная мясная диета приводит к усилению желудочной секреции на все пищевые раздражители, повышению кислотности и переваривающей силы желудочного сока.

Углеводная пища (хлеб) — самый слабый возбудитель секреции. Хлеб беден химическими возбудителями секреции, поэтому после его приема развивается ответная секреторная реакция с максимумом на 1-м часе (рефлекторное отделение сока), а затем резко уменьшается и на невысоком уровне удерживается продолжительное время. При длительном нахождении человека на углеводном режиме кислотность и переваривающая сила сока снижаются.

Действие жиров молока на желудочную секрецию осуществляется в две стадии: тормозную и возбуждающую. Этим объясняется тот факт, что после приема пищи максимальная секреторная реакция развивается только к концу 3-го часа. В результате длительного питания жирной пищей происходит усиление желудочной секреции на пищевые раздражители за счет второй половины секреторного периода. Переваривающая сила сока при использовании в пище жиров ниже по сравнению с соком, выделяющимся при мясном режиме, но выше, чем при питании углеводной пищей.

Количество отделяющегося желудочного сока, его кислотность, протеолитическая активность зависят также от количества и консистенции пищи. По мере увеличения объема пищи секреция желудочного сока возрастает.

Эвакуация пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку сопровождается торможение желудочной секреции. Как и возбуждение, этот процесс по механизму действия является нейрогуморальным. Рефлекторный компонент этой реакции вызывается снижением потока афферентных импульсов от слизистой желудка, в значительно меньшей степени раздражаемой жидкой пищевой кашицей с pH выше 5,0, нарастанием потока афферентных импульсов от слизистой 12-ти перстной кишки (энтерогастральный рефлекс).

Изменения химического состава пищи, поступление продуктов ее переваривания в 12-ти перстную кишку стимулируют выделение из нервных окончаний и эндокринных клеток пилорического отдела желудка, 12-ти перстной кишки и поджелудочной железы пептидов (соматостатина, секретина, нейротензина, ГИП, глюкагона, холецистокинина), что вызывает торможение продукции соляной кислоты, а затем желудочной секреции в целом. Тормозное влияние на секрецию главных и обкладочных клеток оказывают также простагландина группы Е.

Немаловажную роль в секреторной деятельности желудочных желез играют эмоциональное состояние человека и стресс. Среди непищевых факторов, усиливающих секреторную активность желудочных желез, наибольшее значение имеют стресс, раздражение и ярость, угнетающее тормозное влияние на активность желез оказывают страх, тоска, депрессивные состояния человека.

Длительные наблюдения за деятельностью секреторного аппарата желудка у человека позволили обнаружить выделение желудочного сока и в межпищеварительный период. В этом случае эффективны-

ми оказались раздражители, связанные с приемом пищи (обстановка, в которой обычно происходит прием пищи), заглатыванием слюны, забрасыванием в желудок дуоденальных соков (панкреатического, кишечного, желчи).

Плохо пережеванная пища или накапливающийся углекислый газ вызывает раздражение механо- и хеморецепторов слизистой оболочки желудка, что сопровождается активацией секреторного аппарата слизистой желудка и секрецией пепсинов и соляной кислоты.

Спонтанную секрецию желудка могут вызывать расчесы на коже, ожоги, абсцессы, она возникает у хирургических больных в послеоперационный период. Это явление связано с усиленным образованием гистамина из продуктов тканевого распада, его высвобождением из тканей. С током крови гистамин достигает желудочных желез и стимулирует их секрецию.

**Моторная деятельность желудка.** Желудок хранит, согревает, смешивает, размельчает, приводит в полужидкое состояние, сортирует и продвигает по направлению к 12-перстной кишке содержимое с различной скоростью и силой. Все это совершается благодаря двигательной функции, обусловленной сокращением его гладкомышечной стенки. Характерными свойствами ее клеток, как и мышечной стенки всей пищеварительной трубки, являются способности к спонтанной *активности* (автоматии), в ответ на растяжение — *сокращаться* и находиться в сокращенном состоянии длительное время. Мускулатура желудка может не только сокращаться, но и активно *расслабляться.*

Вне фазы пищеварения желудок находится в спавшем состоянии, без широкой полости между его стенками. Через 45–90 минут периода покоя возникают периодические сокращения желудка, длящиеся 20–50 минут (голодная периодическая деятельность). При наполнении пищей он приобретает форму мешка, одна сторона которого переходит в конус.

Во время приема пищи и спустя некоторое время стенка дна желудка расслаблена, что создает условия для изменения объема без значительного повышения давления в его полости. Расслабление мускулатуры дна желудка во время еды получило название *"рецептивного расслабления".*

В наполненном пищей желудке отмечены три вида движений: (1) перистальтические волны; (2) сокращение терминальной части мускулатуры пилорического отдела желудка; (3) уменьшение объема полости дна желудка и его тела.

*Перистальтические волны* возникают в течение первого часа после еды на малой кривизне вблизи пищевода (где находится кардиальный водитель ритма) и распространяются к пилорическому отделу со скоростью 1 см/с, длятся 1,5 с и охватывают 1–2 см желудочной стенки. В пилорическом отделе желудка длительность волны составляет 4–6 в минуту и ее скорость возрастает до 3–4 см/с.

Благодаря большой пластичности мышц стенки желудка и способности повышать тонус при растяжении пищевой комок, поступив-

ший в его полость, плотно охватывается стенками желудка, вследствие чего в области дна по мере поступления пищи образуются "слои". Жидкость стекает в антральный отдел независимо от величины наполнения желудка.

Если прием пищи совпадает с периодом покоя, то сразу же после еды возникают сокращения желудка, если же поступление пищи совпадает с голодной периодической деятельностью, то сокращения желудка тормозятся и возникают несколько позже (3–10 мин). В начальный период сокращений возникают мелкие низкоамплитудные волны, способствующие поверхностному смешиванию пищи с желудочным соком и перемещению небольших ее порций в тело желудка. Благодаря этому внутри пищевого комка продолжается расщепление углеводов амилолитическими ферментами слюны.

Редкие низкоамплитудные сокращения начального периода пищеварения сменяются более сильными и частыми, что создает условия для активного перемешивания и перемещения содержимого желудка. Однако пища продвигается вперед медленно, потому что волна сокращения проходит над комком пищи, увлекая его за собой, а затем отбрасывает его обратно. Таким образом, совершается механическая работа по размельчению пищи и ее химическая обработка благодаря многократному движению вдоль активной поверхности слизистой, насыщенной ферментами и кислым соком.

Перистальтические волны в теле желудка перемещают по направлению к пилорическому отделу часть пищи, подвергшейся воздействию желудочного сока. Эта порция пищи замещается пищевой массой из более глубоких слоев, что обеспечивает ее смешивание с желудочным соком. Несмотря на то, что перистальтическая волна формируется единым гладкомышечным аппаратом желудка, приближаясь к антральному отделу она утрачивает свой плавный поступательный ход и происходит тоническое сокращение антрального отдела.

В пилорическом отделе желудка возникают *пропульсивные сокращения,* обеспечивающие эвакуацию содержимого желудка в 12-ти перстную кишку. Пропульсивные волны возникают с частотой 6–7 в 1 мин. Они могут сочетаться и не сочетаться с перистальтическими.

Во время пищеварения сокращения продольной и циркулярной мускулатуры скоординированы и не отличаются друг от друга ни по форме, ни по частоте.

**Регуляция моторной деятельности желудка.** Регуляция двигательной активности желудка осуществляется центральными нервными, местными гуморальными механизмами. Нервная регуляция обеспечивается эффекторными импульсами, поступающими к желудку по волокнам блуждающего (усиление сокращений) и чревных нервов (торможение сокращений). Афферентные импульсы возникают при раздражении рецепторов полости рта, пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Адекватным раздражителем, вызывающим усиление двигательной активности мускулатуры желудка, является растяжение

его стенок. Это растяжение воспринимается отростками биполярных нервных клеток, расположенных в межмышечном и подслизистом нервных сплетениях.

Жидкости начинают переходить в кишку сразу после их поступления в желудок. Смешанная пища находится в желудке взрослого человека 3–10 часов.

Эвакуация пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку обусловлена, в основном, ***сокращениями мускулатуры желудка*** — особенно сильными сокращениями его антрального отдела. Сокращения мускулатуры указанного отдела получили название ***пилорического "насоса"***. Градиент давления между полостями желудка и 12-ти перстной кишки при этом достигает 20–30 см вод. ст. ***Пилорический сфинктер*** (толстый циркуляторный слой мышц в области привратника) препятствует обратному забрасыванию химуса в желудок. На скорость опорожнения желудка влияют также величина давления в 12-ти перстной кишке, ее двигательная активность, величина pH содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки.

В регуляции перехода пищи из желудка в кишечник первостепенное значение имеет раздражение механорецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки. Раздражение первых ускоряет эвакуацию, вторых — замедляет ее. Замедление эвакуации наблюдается при введении в двенадцатиперстную кишку кислых растворов (с pH ниже 5,5), глюкозы, продуктов гидролиза жиров. Влияния этих веществ осуществляются рефлекторно, с участием "длинных" рефлекторных дуг, замыкающихся на различных уровнях центральной нервной системы, а также "коротких", нейроны которых замыкаются в экстра- и интрамуральных узлах.

Раздражение блуждающего нерва усиливает моторику желудка, увеличивает ритм и силу сокращений. При этом ускоряется эвакуация желудочного содержимого в 12-ти перстную кишку. Вместе с тем, волокна блуждающего нерва могут усиливать рецептивную релаксацию желудка и снижать моторику. Последнее происходит под влиянием продуктов гидролиза жира, действующих со стороны 12-ти перстной кишки.

Симпатические нервы снижают ритм и силу сокращений желудка, скорость распространения перистальтической волны.

Гастроинтестинальные гормоны также влияют на скорость эвакуации желудочного содержимого. Так, освобождение секретина и холецистокинин-панкреозимина под влиянием кислого содержимого желудка угнетает моторику желудка и скорость эвакуации из него пищи. Эти же гормоны усиливают панкреатическую секрецию, что вызывает повышение pH содержимого 12-ти перстной кишки, нейтрализацию хлористоводородной кислоты, т.е. создаются условия для ускорения эвакуации из желудка. Моторика усиливается также под влиянием гастрина, мотилина, серотонина, инсулина. Глюкагон и бульбогастрон угнетают моторику желудка.

Переход пищи в двенадцатиперстную кишку происходит отдельными порциями во время сильных сокращений антрального отдела. В этот период тело желудка почти полностью отделено от пилори-

ческого отдела сократившимися мышцами, пилорический канал укорачивается в продольном направлении и пища порциями проталкивается в луковицу двенадцатиперстной кишки.

Скорость перехода химуса в 12-ти перстную кишку зависит от консистенции желудочного содержимого, осмотического давления содержимого желудка, химического состава пищи, степени наполнения двенадцатиперстной кишки.

Содержимое желудка переходит в кишку, когда его консистенция становится жидкой или полужидкой. Плохо пережеванная пища дольше задерживается в желудке, чем жидкая или кашицеобразная. Скорость эвакуации пищи из желудка зависит от ее вида: быстрее всего (через 1,5–2 часа) эвакуируется углеводистая пища, на втором месте по скорости эвакуации стоят белки, дольше всего задерживается в желудке жирная пища.

## 9.5. Пищеварение в тонкой кишке

В *тонкой кишке* осуществляется перемешивание кислого химуса со щелочными секретами поджелудочной железы, кишечных желез и печени, деполимеризация питательных веществ до *конечных продуктов* (монометров), способных поступать в кровоток, продвижение химуса в аборальном направлении, экскреция метаболитов и др.

Пищеварение в этом отделе начинается в полости кишки (*полостное пищеварение*), а затем продолжается в зоне гликокаликса и исчерченной каймы энтероцитов слизистой кишечника (*пристеночное пищеварение*). Как полостное, так и пристеночное пищеварение осуществляется ферментами секретов поджелудочной железы и кишечного сока под влиянием желчи.

**Секреторная деятельность поджелудочной железы.** Поджелудочная железа — большая железа смешанной секреции. Эндокринный отдел поджелудочной железы, представленный клетками островков Лангерганса, продуцирует ряд гормонов (инсулин, глюкагон и др.) непосредственно в кровь. Экзокринный отдел представлен панкреоцитами оцинусов, секретирующими пищеварительные ферменты, а также рацинозными эпителиоцитами и клетками вставочных отделов поджелудочной железы мелких выводных протоков, секретирующих воду, карбонаты, электролиты. Образующийся *панкреатический сок* поступает через систему выводных протоков в двенадцатиперстную кишку. Состав и свойства панкреатического сока зависят от количества и качества пищи.

Состав и свойства поджелудочного сока. В сутки у человека вырабатывается 1,5–2,5 л панкреатического сока, изотоничного плазме крови, щелочной реакции (pH 7,5–8,8). Такая реакция обусловлена содержанием ионов бикарбоната, которые обеспечивают нейтрализацию кислого желудочного содержимого и создают в двенадцатиперстной кишке щелочную среду, оптимальную для действия панкреатических ферментов. Кроме того, в состав панкреатического сока входят катионы $Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$, $M^{2+}$ и анионы

$Cl^-$, $HCO_3^{2-}$, $HPO_4^{2-}$, а также слизистые вещества. Концентрация бикарбонатов в соке прямо пропорционально зависит от скорости его секреции. Между концентрацией бикарбонатов и хлоридов зависимость обратно пропорциональная.

Поджелудочный сок содержит ферменты для гидролиза всех видов питательных веществ: белков, жиров и углеводов.

Белки расщепляют протеолитические ферменты, которые по механизму гидролиза разделяются на две группы: эндопептидазы (трипсин, химотрипсин, эластаза) расщепляют внутренние пептидные связи белков, образуя пептиды и аминокислоты; экзопептидазы (карбоксипептидаза А и В и аминопептидаза) расщепляют в белках и пептидах конечные связи, освобождая аминокислоты одну за другой. Панкреатоциты выделяют протеолитические ферменты в виде неактивных проферментов трипсиногенов, химотрипсиногенов, прокарбоксипептидаз А и В, которые активируются в двенадцатиперстной кишке.

Трипсиноген превращается в активный трипсин при отщеплении гексапептида ферментом энтерокиназой (продукта энтероцитов Брунеровых желез). После образования трипсина процесс активации его предшественника при pH 6,8–8,0 становится аутокаталитическим. Образовавшийся активный трипсин, в свою очередь, становится активатором для химотрипсиногена, прокарбоксипептидаз А и В, проэластазы.

В соке поджелудочной железы содержатся липолитические ферменты, которые выделяются в неактивном (профосфолипаза А) и активном состоянии (панкреатическая липаза, лецитиназа).

Панкреатическая липаза гидролизует нейтральные жиры до жирных кислот и моноглицеридов, фосфолипаза А расщепляет фосфолипиды до жирных кислот. Гидролиз жиров липазой усиливается в присутствии желчных кислот и ионов кальция.

Амилолитический фермент сока (панкреатическая альфа-амилаза) расщепляет крахмал и гликоген до ди- и моносахаридов. Дисахариды далее под влиянием мальтазы и лактазы превращаются в моносахариды.

Нуклеотические ферменты принадлежат к фосфодиэстеразам. В панкреатическом соке они представлены рибонуклеазой (гликолиз рибонуклеиновой кислоты) и дезоксинуклеазой (гидролиз дезоксинуклеиновой кислоты).

С целью предотвращения самопереваривания те же клетки, которые секретируют протеолитические ферменты, одновременно секретируют вещество, называемое ингибитором трипсина. Это вещество накапливается в цитоплазме железистых клеток, окружая гранулы фермента, что предупреждает активацию трипсина как внутри секреторных клеток, так и в ацинусах и протоках поджелудочной железы. Поскольку трипсин активирует остальные панкреатические протеолитические ферменты, его ингибитор также предупреждает их последующую активацию.

Калликреин, активируемый трипсином, биологически активное вещество, стимулирует образование в крови каллидина, гипотензивного пептида, идентичного брадикинину.

Секреция ионов бикарбоната и воды. В отличие от ферментов ионы бикарбоната и воды секретируются в больших количествах эпителиальными клетками протоков поджелудочной железы. Обильная секреция панкреатического сока сопровождается значительным увеличением концентрации ионов бикарбоната — до 145 Мэкв/л, что в пять раз превышает их содержание в плазме. Такое многократное увеличение бикарбоната в секрете обеспечивается тесно взаимосвязанными процессами, начинающимися с того, что двуокись углерода диффундирует внутрь клеток из крови и под влиянием карбоангидразы взаимодействует с водой, образуя угольную кислоту, диссоциирующую на ионы бикарбоната и водорода. Бикарбонат проходит через мембрану клетки в просвет протоков. Ионы водорода, образовавшиеся при диссоциации угольной кислоты внутри клетки, активно обмениваются на ионы натрия, которые транспортируются в панкреатический проток. Движение ионов натрия и бикарбоната из крови в просвет протока создает осмотический градиент, вызывающий движение воды в панкреатический проток и образование раствора бикарбоната.

**Регуляция панкреатической секреции.** Секреторные клетки поджелудочной железы вне периода пищеварения находятся в состоянии покоя и отделяют сок лишь в связи с периодической деятельностью желудочно-кишечного тракта. Секреция поджелудочной железы происходит под воздействием нервных влияний и гуморальных раздражителей, возникающих при поступлении пищи в пищеварительный тракт, а также при виде, запахе пищи и в случае действия привычной обстановки ее приема. Как и в случае желудочной секреции, процесс отделения поджелудочного сока разделяется на три фазы: сложнорефлекторную (мозговую или цефалическую), желудочную и кишечную.

*Сложнорефлекторная фаза* секреции начинается не только при непосредственном воздействии элементов пищи на рецепторы ротовой полости, но и при виде, запахе пищи и при действии той обстановки, в которой происходит акт еды. Поступление пищи в полость рта и глотки вызывает рефлекторное возбуждение, наслаивающееся на уже начавшуюся секрецию поджелудочной железы. Дуга рефлекса включает рецепторы полости рта, чувствительные нервные волокна, идущие в продолговатый мозг, центральные парасимпатические нейроны, эфферентные волокна вагуса, секреторные клетки поджелудочной железы. Эта фаза значительно менее выражена, нежели в предыдущих отделах пищеварительного тракта.

*Желудочная фаза* секреции является следствием поступления пищи в желудок. Возбуждение поджелудочной железы возникает при механическом, химическом и гуморальном раздражении рецепторов желудка. Афферентные импульсы, возникающие в результате раздражения хеморецепторов слизистой оболочки желудка, по чувствительным нервным волокнам поступают в центральную нервную систему, откуда по блуждающему нерву эфферентные влияния направляются к поджелудочной железе. Химическими раздражителями являются как

вещества, вырабатывающиеся в самом желудочно-кишечном тракте, так и содержащиеся в пище. Натуральными раздражителями, вызывающими возбуждение поджелудочной железы, являются HCl, овощные соки, жиры и продукты их гидролиза. Гуморальным регулятором поджелудочной железы в этой фазе является гормон антрального отдела желудка гастрин. Последний, всасываясь в кровь, возбуждает секрецию поджелудочной железы.

***Кишечная фаза*** секреции начинается после поступления химуса в двенадцатиперстную кишку. В это время вырабатывается большая часть панкреатического сока. Количество и состав секрета поджелудочной железы зависит от качества и количества пищи, контролируется рецептивными клетками кишечника и, в первую очередь, двенадцатиперстной кишки. Эта фаза секреции развивается под влиянием рефлекторных влияний и кишечных гормонов. Доказано существование мощных дуоденопанкреатических рефлексов. Общность иннервации поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и печени с желчными ходами обусловливает их функциональную взаимосвязь.

Поступление хлористоводородной кислоты и продуктов переваривания пищи в верхний отдел тонкой кишки стимулирует секрецию поджелудочной железы. Стимуляция продолжается при поступлении желчи в двенадцатиперстную кишку и новых частиц переваренной пищи в тонкую кишку. Однако поджелудочную железу в этой фазе секреции преимущественно стимулируют кишечные гормоны секретин и холецистокинин. Секретин высвобождается при действии HCl на S-клетки двенадцатиперстной кишки. Под его влиянием вырабатывается большое количество сока поджелудочной железы, богатого бикарбонатами и бедного ферментами, так как он преимущественно действует на функции эпителиальных клеток протоков и почти не влияет на панкреатоциты. Холецистокинин действует преимущественно на ацинарные клетки, вызывая секрецию панкреатического сока, богатого ферментами. Высвобождение холецистокинина из I-клеток слизистой двенадцатиперстной и тощей кишки в наибольшей мере стимулирует продукты начального гидролиза пищевого белка и жира, а также аминокислоты, в меньшей степени этот процесс стимулируется хлористоводородной кислотой и углеводами. Богатый ферментами панкреатический сок секретируется лишь при совместном действии на железу секретина и холецистокинина, потенциированных ацетилхолином.

Панкреатическую секрецию стимулируют также вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), серотонин, образующийся в энтерохромафинных клетках слизистой желудочно-кишечного тракта и ткани поджелудочной железы, инсулин, бомбезин, субстанция Р, соли желчных кислот. Тормозное влияние на секрецию оказывают глюкагон, кальцитонин, ПП, соматостатин, ГИП. Эффекты интестинальных пептидов опосредуются путем их влияния на секреторную активность желудочных желез, что сопровождается увеличением кислотности желудочного химуса, который при поступлении в двенадцатиперстную кишку стимулирует выделение ее гормонов.

Парасимпатические нервные влияния оказывают пусковое, а симпатические — тормозное влияние на железу. Нервные влияния здесь менее выражены, чем гуморальные. Из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выделен полипептид, стимулирующий секрецию химотрипсиногена.

Снижение панкреатической секреции происходит при болевых раздражениях, во время сна, при напряженной физической и умственной работе.

В ответ на потребление белковой и углеводной пищи (мясо, хлеб) наблюдается резкое увеличение секреции в первые два часа, с максимумом отделения сока на втором часе после приема пищи. В этом случае продолжительность секреции может быть от 4–5 часов (мясо) до 9–10 часов (хлеб). При приеме жирной пищи (молоко) максимальный подъем секреции имеет место на третьем часе, продолжительность секреции на этот стимул равна 5 часам (рис.9.4).

**Роль печени в пищеварении.** Печень является железой, в которой происходят многочисленные и сложнейшие биохимические процессы, обеспечивающие гомеостазис жизненно важных и тесно связанных с обменом веществ систем в организме. Она оказывает влияние на обмен белков, пептидов, углеводов, пигментный обмен, выполняет дезинтоксикационную (обезвреживающую) и желчеобразовательную функции.

Желчеобразовательная и желчевыделительная функции печени. Желчь является секретом и, одновременно, экскретом, постоянно вырабатываемым печеночными клетками–гепатоцитами. Образование желчи происходит в печени посредством активного и пассивного транспорта воды, глюкозы, креатинина, электролитов, витаминов и гормонов через клетки и межклеточные пространства, а также активного транспорта желчных кислот клетками и реабсорбции воды, минеральных и органических веществ из желчных капилляров, протоков и желчного пузыря, в которых она наполняется продуктом муцинсекретирующих клеток.

Поступив в просвет двенадцатиперстной кишки, желчь включается в процесс пищеварения и участвует в смене желудочного пищеварения на кишечное, инактивируя пепсин и нейтрализуя кислоту содержимого желудка, создавая благоприятные условия для активности ферментов поджелудочной железы, особенно липаз. Желчные кислоты желчи эмульгируют жиры, снижая поверхностное натяжение капель жира, что создает условия для образования тонкодисперсных частиц, способных всасываться без предварительного гидролиза, способствуют увеличению его контакта с липолитическими ферментами. Желчь обеспечивает всасывание в тонкой кишке нерастворимых в воде высших жирных кислот, холестерина, жирорастворимых витаминов (Д, Е, К) и солей кальция, усиливает гидролиз белков и углеводов, а также всасывание продуктов их гидролиза, способствует ресинтезу триглицеридов в энтероцитах. Благодаря щелочной реакции желчь участвует в регуляции работы пилорического сфинктера. Она оказывает стимулирующее влияние на моторную деятельность

тонкой кишки, в том числе и на деятельность кишечных ворсинок, в результате чего повышается скорость абсорбции веществ в кишке; участвует в пристеночном пищеварении, создавая благоприятные условия для фиксации ферментов на кишечной поверхности. Желчь является одним из стимуляторов секреции поджелудочной железы, желудочной слизи, моторной и секреторной деятельности тонкой кишки, пролиферации и слущивания эпителиоцитов, а главное —желчеобразовательной функции печени. Наличие пищеварительных ферментов позволяет желчи участвовать в процессах кишечного пищеварения, она также предупреждает развитие гнилостных процессов, оказывая бактериостатическое действие на кишечную флору.

Секрет гепатоцитов представляет собой золотистую жидкость, почти изотоничную плазме крови, ее pH равен 7,8–8,6. Суточная секреция желчи у человека составляет 0,5–1,0 л. Желчь содержит 97,5% воды и 2,5% сухого остатка. Составными ее частями являются желчные кислоты, желчные пигменты, холестерин, неорганические соли (натрия, калия, кальция, магния, фосфаты, железо и следы меди). В желчи содержатся жирные кислоты и нейтральные жиры, лецитин, мыла, мочевина, мочевая кислота, витамины A,B,C, некоторые ферменты (амилаза, фосфатаза, протеаза, каталаза, оксидаза), аминокислоты, гликопротеиды. Качественное своеобразие желчи определяют ее основные компоненты: желчные кислоты, желчные пигменты и холестерин. Желчные кислоты — специфические продукты обмена веществ в печени, билирубин и холестерин имеют внепеченочное происхождение.

В гепатоцитах из холестерина образуются холевая и хенодезоксихолевая кислоты (первичные желчные кислоты). Соединяясь в печени с аминокислотами глицином или таурином, обе эти кислоты выделяются в виде натриевой соли таурохолевой кислоты. В дистальном отделе тонкой кишки около 20% первичных желчных кислот превращаются под действием бактериальной флоры во вторичные желчные кислоты — дезоксихолевую и литохолевую. Здесь же примерно 90–85% желчных кислот активно реабсорбируются, возвращаются по портальным сосудам к печени и включаются в состав желчи. Остальные 10–15% желчных кислот, связанных, в основном, с непереваренной пищей, выводятся из организма, а их убыль восполняется гепатоцитами.

Желчные пигменты — билирубин и биливердин — являются экскретируемыми продуктами метаболизма гемоглобина и придают желчи ее характерную окраску. В желчи человека и плотоядных животных преобладает билирубин, который обусловливает ее золотисто-желтый цвет, а в желчи травоядных содержится биливердин, окрашивающий желчь в зеленый цвет. В гепатоцитах билирубин образует водорастворимые коньюгаты с глюкуроновой кислотой и, в незначительном количестве, с сульфатами. Из пигментов желчи образуются пигменты мочи и калауробилин, урохром и стеркобилин.

Секрет выделяется гепатоцитами в просвет желчных капилляров, из которых через внутридольковые или междольковые желчные ходы желчь поступает в более крупные желчные протоки, сопровожда-

ющие разветвления портальной вены. Желчные протоки постепенно сливаются и в области ворот печени образуют печеночный проток, из которого желчь может поступить либо через пузырный проток в желчный пузырь, либо в общий желчный проток.

Жидкая и прозрачная, золотисто-желтого цвета печеночная желчь при движении по протокам начинает претерпевать некоторые изменения в связи с всасыванием воды и добавлением муцина желчных путей, однако это существенно не изменяет ее физико-химических свойств. Наиболее значительные изменения в желчи происходят во внепищеварительный период, когда она направляется через пузырный проток в желчный пузырь. Здесь желчь концентрируется, становится темной, пузырный муцин способствует увеличению ее вязкости, нарастает удельный вес, всасывание бикарбонатов и образование солей желчных кислот приводит к снижению активной реакции (pH 6,0–7,0). В желчном пузыре за 24 часа желчь концентрируется в 7–10 раз. Благодаря такой концентрационной способности желчный пузырь человека, обладающий объемом лишь 50–80 мл, может вмещать желчь, образующуюся в течение 12 часов (таблица 9.2).

**Таблица 9.2** Состав печеночной и пузырной желчи

| Составные вещества и ионы | Печеночная желчь | Пузырная желчь |
|---|---|---|
| Вода | 97.5 г/дл | 92 г/дл |
| Желчные соли | 1.1 г/дл | 6 г/дл |
| Билирубин | 0.04 г/дл | 0.3 г/дл |
| Холестерол | 0.1 г/дл | 0.3-0.9 г/дл |
| Жирные кислоты | 0.12 г/дл | 0.3-1.2 г/дл |
| Летицин | 0.04 г/дл | 0.3 г/дл |
| $Na^+$ | 145 ммоль/л | 130 ммоль/л |
| $K^+$ | 5 ммоль/л | 12 ммоль/л |
| $Ca^{++}$ | 5 ммоль/л | 23 ммоль/л |
| $Cl^-$ | 100 ммоль/л | 25 ммоль/л |
| $HCO_3^-$ | 28 ммоль/л | 10 ммоль/л |

Во время периодической и пищеварительной деятельности желудочно-кишечного тракта желчь изливается через общий желчный проток в двенадцатиперстную кишку, где принимает участие в пищеварении.

Регуляция секреции и выделение желчи. Секреция желчи происходит непрерывно, независимо от того, находится ли пища в пищеварительном тракте или нет. Акт еды рефлекторно усиливает отделение желчи через 3–12 мин. Мощными пищевыми возбудителями секреции желчи являются желтки, молоко, мясо, хлеб. Наибольшее количество желчи образуется при потреблении смешанной пищи.

Желчеобразование изменяется при раздражении интероцепторов желудочно-кишечного тракта. К числу его гуморальных стимулято-

ров относится сама желчь (механизм саморегуляции), а также секретин, повышающий отделение воды и электролитов (бикарбонатов), желчных солей и желчных пигментов. Желчеобразование стимулируют также глюкагон, гастрин, холецистокинин.

Неравные пути, по которым к печени поступают стимулирующие или тормозящие импульсы, представлены холинергическими волокнами блуждающих и диафрагмальных нервов и адренергическими волокнами симпатических нервов и сплетений. Блуждающий нерв усиливает выработку желчи, симпатический — тормозит.

Выделение желчи в двенадцатиперстную кишку зависит от тонуса гладких мышц внепеченочных желчных путей, деятельности мышц сфинктера и стенки желчного пузыря, а также сфинктера, находящегося в месте слияния пузырного и общего желчного протока и сфинктера, расположенного в месте впадения общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку (сфинктера Одди).

Направленное движение желчи из печени в двенадцатиперстную кишку возникает вследствие разности давлений в начальном отделе системы желчевыделения, в желчных ходах, протоках и двенадцатиперстной кишке. Давление в желчных капиллярах является результатом секреторной активности гепатоцитов, а в ходах и протоках оно создается сокращениями гладкомышечной стенки, согласованными с моторной активностью сфинктеров протоков и желчного пузыря и с перистальтической деятельностью двенадцатиперстной кишки.

Вне процесса пищеварения сфинктер общего желчного протока закрыт и желчь поступает в желчный пузырь. Во время пищеварения желчный пузырь сокращается, сфинктер общего желчного протока расслабляется и желчь поступает в двенадцатиперстную кишку. Такая согласованная деятельность обеспечивается рефлекторными и гуморальными механизмами. При поступлении пищи в пищеварительный тракт возбуждается рецепторный аппарат ротовой полости, желудка, двенадцатиперстной кишки. Сигналы по афферентным нервным волокнам поступают в центральную нервную систему и оттуда по блуждающему нерву к мышцам желчного пузыря и сфинктера Одди, вызывая сокращение мышц пузыря и расслабление сфинктера, что обеспечивает выделение желчи в двенадцатиперстную кишку.

Основным гуморальным стимулятором сократительной активности желчного пузыря является холецистокинин. Он вызывает одновременное сокращение пузыря и расслабление сфинктера Одди, в результате чего желчь поступает в двенадцатиперстную кишку.

В клинической практике при исследовании сократительной функции желчного пузыря используются в качестве стимуляторов желчевыделения жидкое масло, яичный желток, пилокарпин, питуитрин, ацетилхолин, гистамин, сульфат магния.

Метаболические функции печени. Выполняя в организме роль биохимической лаборатории, печень оказывает выраженное влияние на обмен белков, жиров и углеводов. Благодаря синтезу альбуминов (12–15 г в сутки) она обеспечивает нормальное

онкотическое давление во внутренней среде организма и транспорт кровью плохо растворимых в воде веществ. Печенью же синтезируется почти 90% богатых липопротеидами $\alpha_1$-глобулинов, также участвующих в транспорте веществ, и 75% $\alpha_2$-глобулинов. В этой фракции представлено значительное количество глико- и липопротеидов, содержатся церулоплазмин, $\alpha_2$-антитромбин, гаптоглобин, $\alpha_2$-макроглобулин. Печенью образуется более 50% $\beta$-глобулинов, во фракции которых имеются гемопексин, трансферрин, $\beta_2$-микроглобулин, значительное количество липопротеидов. Она оказывает влияние на механизм свертывания крови, обеспечивая его фибриногеном.

Значительна роль печени и в преобразовании жиров, в частности, жирных кислот с короткой цепью в высшие жирные кислоты. Из синтезируемых ею липопротеидов холестерин служит источником синтеза желчных кислот и гормонов.

Постоянной функцией печени является синтез и расходование гликогена, что обеспечивает поддержание углеводного гомеостаза — стабильную гликемию. Снижение уровня глюкозы в плазме крови, которое может сопровождать возросшие энергетические потребности организма, приводит к выделению гормонов надпочечников и поджелудочной железы — адреналина и глюкагона, что сопровождается гликогенезом в печени и выведением глюкозы в кровь. Часть глюкозы используется самой печенью для синтеза жирных и желчных кислот, стероидных гормонов и гликопротеидов.

Способность печени предохранять организм от действия токсических веществ — дезинтоксикационная, барьерная функция — имеет существенное значение для сохранения жизни организма посредством ***биотрансформации*** веществ эндогенного и экзогенного происхождения. Эти вещества могут быть результатом гниения белка в толстом кишечнике (индол, фенол, скатол), образовываться в процессе обмена веществ или поступать в организм с пищей извне (ксенобиотики). Реакции биотрансформации могут осуществляться посредством ***гидроксилирования*** (перенос атома кислорода на молекулу "чужеродного" вещества с образованием гидроксильной группы), ***коньюгации*** (соединение "чужеродного" вещества с молекулой глюкуроновой, серной кислоты или же с метильной группой; пример — индолсернистые, скатолсернистые, фенолсернистые нетоксичные парные эфиры), ***специфического действия*** ферментных систем. Из ферментов наибольшее значение имеют глютатионтрансфераза, которая осуществляет биотрансформацию путем преобразования "чужеродного" вещества с помощью глутатиона, исполняет роль белка-лигандина, транспортирующего "чужеродное" вещество в отделы гепатоцита, где оно преобразуется.

***Мочевинообразование*** — одна из важнейших дезинтоксикационных функций печени, заключающаяся в преобразовании ядовитых осколков белковой молекулы в нетоксичное вещество. При дезаминировании аминокислот, нуклеотидов и других азотистых соединений печень принимает участие в синтезе аммиака, превышение предельно допустимых концентраций которого становится высокотоксичным для организма. Дезинтоксикация аммиака происходит посредством

использования его для синтеза мочевины. Даже при удалении 90–95% ткани печени сохраняется функция дезаминирования и синтеза мочевины.

Очень тесно с функцией печени связан метаболизм гормонов. Она осуществляет инактивацию адреналина, норадреналина, дофамина, альдостерона, серотонина, гастрина, эстрогенов и андрогенов. Особенно велика ее роль в метаболизме эстрогенов.

**Секреция желез тонкой кишки.** *Кишечный сок* является продуктом деятельности бруннеровых, либеркюновых желез и клеток всей слизистой оболочки тонкой кишки, представляет собой мутную, вязкую жидкость. В сутки у человека выделяется до 2,5 л кишечного сока. Выделение ферментов кишечного сока в принципе отличается от секреции ферментов другими пищеварительными железами. Секретирующие клетки слюнных, желудочных и поджелудочной желез выделяют пищеварительный сок и сохраняют свою целостность, а отделение кишечного сока связано с гибелью железистых клеток. В слизистой оболочке тонкой кишки происходит, с одной стороны, интенсивное новообразование клеток, а с другой — непрерывное слущивание, отторжение погибших клеток с образованием слизистых комочков, поэтому при центрифугировании кишечный сок разделяется на жидкую и плотную части.

Жидкая часть кишечного сока образуется водными растворами органических и неорганических веществ, главным образом поступающими из крови, и небольшого количества содержимого разрушенных клеток кишечного эпителия. Неорганические вещества, содержащиеся в жидкой части сока, в основном — хлориды, бикарбонаты и фосфаты натрия, калия, кальция; органические вещества — белки, аминокислоты, мочевина и другие продукты обмена веществ организма. pH секрета составляет 7,2–7,5, при интенсивной секреции pH сока повышается до 8,6.

Плотная часть кишечного сока имеет вид слизистых комков желтовато-серого цвета, состоит из разрушенных эпителиальных клеток, их энзимов и слизи (секрет бокаловидных клеток) и обладает большей ферментной активностью, чем жидкая.

Ферменты кишечного сока. В кишечном соке более 20 ферментов, принимающих участие в пищеварении. Они гидролизуют пептиды и пептоны белков, расщепленные в желудке, до аминокислот, жиры —до глицерина и жирных кислот, а углеводы — до моносахаридов. В кишечном соке присутствуют пептидазы: аминополипептидазы, дипептидазы, лейцинаминпептидазы и др., объединенные общим названием — *эрипсины*. Протеолитический фермент секрета бокаловидных клеток кишечника человека — ингибин. Расщепление нуклеотидов и нуклеиновых кислот в кишечном соке осуществляется нуклеотидазой и нуклеазой.

Липолитическими ферментами тонкокишечного сока являются липаза, фосфолипаза, холестеролэстераза. Амилолитические ферменты кишечного сока: амилаза, лактаза, сахараза. Особое место занимает гамма-амилаза, которая обладает специфическими особеннос-

тями, она прочно связана с липопротеиновой мембраной эпителиоцитов и практически не десорбируется в полость кишечника. Гамма-аминаза участвует в расщеплении полисахаридов и завершает гидролиз декстринов и олигосахаридов, которые образуются при гидролизе крахмала. Важным ферментом в кишечном соке является энтерокиназа, активирующая панкреатический трипсиноген.

Пищеварение в тонкой кишке является трехзвеньевой системой ассимиляции пищи: полостное пищеварение — мембранное пищеварение — всасывание.

***Полостное пищеварение*** в тонкой кишке осуществляется за счет пищеварительных секретов и их энзимов, которые поступают в полость тонкой кишки (панкреатический секрет, желчь, кишечный сок) и действуют на пищевое вещество, прошедшее ферментную обработку в желудке. Крупномолекулярные вещества гидролизируются до олигомеров по типу полостного пищеварения. Под влиянием ферментов гидролиз олигомеров завершается в зоне гликокаликса и микроворсинок эпителиоцитов.

Ферменты, осуществляющие ***мембранное пищеварение,*** имеют различное происхождение. Часть их адсорбируется из полости тонкой кишки, куда они поступают в составе поджелудочного и кишечного соков. Эти ферменты связаны с гликокаликсом микроворсинок. Другие ферменты переносятся из энтероцитов и фиксируются на цитоплазматических мембранах микроворсинок. Те энзимы, которые адсорбируются на мембранах микроворсинок энтероцитов, имеют более длительное время полезной работы, чем те, которые работают в полости кишечника.

Регуляция секреции кишечного сока. Секреторные клетки желез слизистой оболочки тонкой кишки возбуждаются при местном воздействии: секреция осуществляется в месте нахождения пищевого комка, как результат влияния механических раздражителей, которые вызывают выделение большого количества слизи, а сок при этом содержит малое количество ферментов. Мощным химическим раздражителем секреторных клеток желез слизистой оболочки тонкой кишки являются продукты переваривания белка желудочным соком, панкреатический сок, жирные кислоты, молочный сахар.

Специфическое действие химических раздражителей получило название ферментного приспособления. Действие каждого химического раздражителя вызывает выделение кишечного сока с определенным набором ферментов. Так, например, жирные кислоты стимулируют образование кишечными железами липазы, диета со сниженным содержанием белка приводит к резкому снижению активности энтерокиназы в кишечном соке. Однако не все кишечные ферменты участвуют в процессах специфического ***ферментного приспособления.*** Выработка пептидаз не претерпевает существенных изменений даже при резком недостатке белка в течение 5 месяцев. Образование липазы в слизистой оболочке кишечника не меняется ни при повышенном, ни при пониженном содержании жира в пище. Таким образом, имеются как адаптирующиеся ферменты, так и ферменты, не участвующие или слабо участвующие в процессах адаптации.

В основе ответной реакции желез слизистой оболочки кишечника на раздражение механо- и хеморецепторов лежит рефлекторный механизм. Возбуждение, возникающее в рецепторах слизистой оболочки тонкой кишки, передается по чувствительным волокнам в центральную нервную систему, откуда поступают регулирующие стимулы к железистому аппарату кишечника. Парасимпатические влияния усиливают кишечную секрецию, симпатические — тормозят.

Деятельность желез кишечника стимулируется гормонами энтериновой системы: ГИП, ВИП, мотилином; соматостатин тормозит их активность. Энтерокринин и дуокринин, выделяющиеся из слизистой оболочки кишечника, стимулируют либеркюновы и бруннеровы железы.

На деятельность желез слизистой оболочки кишечника оказывают также влияние гормоны общего действия, в частности, гормоны коры надпочечников, которые активируют образование адаптируемых кишечных ферментов, способствуют более полной реализации специфических нервных импульсов, регулирующих интенсивность выработки различных ферментов. Кортикостероиды вызывают увеличение секреции энтерокиназы, при этом выделение альфа-глюкозидазы и пептидаз не меняется.

Двигательная функция тонкой кишки и ее регуляция. Кислый химус из желудка поступает в тонкий кишечник, где под влиянием сократительной деятельности гладкомышечной оболочки тонкой кишки пищевые вещества продолжают измельчаться, подвергаются перемешиванию с щелочными пищеварительными соками и желчью, продвигаются вдоль кишки. Благодаря двигательной активности осуществляется смена пристеночного слоя химуса и повышается внутриклеточное давление. Таким образом, моторная деятельность кишечника обеспечивает эффективный гидролиз пищи, всасывание пищеварительных веществ и передвижение содержимого по пищеварительной трубке в аборальном направлении.

***Моторика*** кишечника осуществляется посредством функциональных единиц гладкомышечной ткани (пучками мышечных клеток диаметром около 100 мкм), формируется благодаря координированным сокращениям и расслаблениям наружного продольного и внутреннего циркулярного слоя мышц. В кишечнике имеются датчики ритма (пейсмекерные зоны), задающие частоту активности соседним участкам. Одна зона находится в области сфинктера Одди в двенадцатиперстной кишке, вторая — в подвздошной кишке.

Четыре основных типа кишечных сокращений — ритмическая сегментация, перистальтические (непропульсивные и пропульсивные), маятникообразные и тонические — обеспечивают движение химуса по кишке.

***Ритмическая сегментация*** возникает вследствие чередования (8–10 раз в минуту) участков сокращения циркулярных мышц (глубокие перетяжки 1–2 см ширины) и участков расслабления между ними (15–20 см ширины) (рис.9.5). Перетяжки сегментируют кишку, делят ее содержимое на части, способствуют повышению давления в полости сегмента, приводящее к растяжению его в участке расслабле-

ния. Как только в зоне расслабления возникает участок наибольшего растяжения, миоциты его возбуждаются, что сопровождается образованием новой перетяжки. В это время мышцы ранее образованной перетяжки расслабляются и участок растягивается. Новый сегмент формируется из частей двух смежных, а его содержимое является смесью частей их объемов.

***Перистальтические сокращения*** подобны волне, распространяющейся в аборальном направлении и продвигающей содержимое вдоль по кишке. Эта волна возникает в результате образования перехвата при сокращении циркулярных мышц выше комка химуса и расширения полости кишки при сокращении продольной мускулатуры ниже комка. Непропульсивная перистальтика — волна сокращения, распространяющаяся на короткие расстояния, ей не предшествует расслабление. Пропульсивная перистальтика — волны сокращения различной силы, распространяющиеся со скоростью от 0,1–3 см/с до 7–21 см/с, на разные расстояния. Этим волнам обычно предшествуют волны расслабления. Слабые волны приводят к перемещению только поверхностных слоев химуса. Мощные, стремительные волны могут распространяться вдоль всего тонкого кишечника вплоть до илеоцекальной заслонки. Несколько таких одновременных сокращений почти полностью освобождают тонкий кишечник от пищевых масс. Такой тип перистальтических сокращений обычно наблюдается к концу пищеварения в кишечнике.

Значительная часть волн начинается в двенадцатиперстной кишке или в момент перехода содержимого из желудка в кишку, или на несколько секунд раньше, чем волна сокращения желудка достигает пилорического сфинктера. Вдоль кишки могут одновременно осуществляться несколько перистальтических сокращений.

***Маятникообразные движения*** возникают при доминирующем сокращении продольного слоя с участием циркулярного. Такие движе-

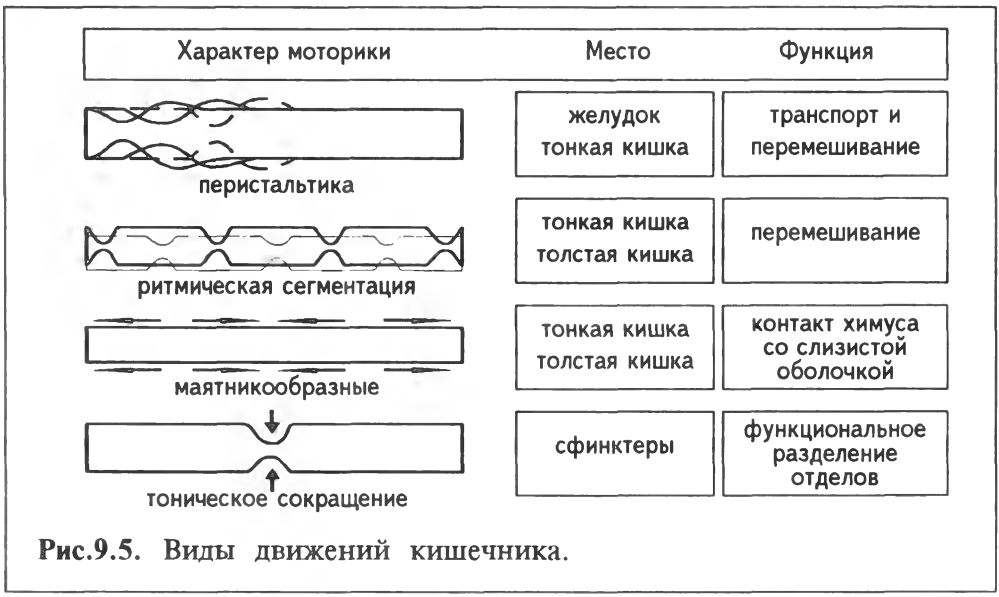



**Рис.9.5.** Виды движений кишечника.

ния приводят, главным образом, к смещению кишечной стенки относительно химуса и перемещению его "вперед–назад" со слабым поступательным движением в аборальном направлении.

Частота маятникообразных сокращений и ритмической сегментации в одном и том же участке кишки приблизительно одинакова. Чередование ритмической сегментации и маятникообразных движений способствует тщательному перемешиванию пищевых масс.

***Тонические сокращения*** обусловлены определенным исходным (базальным) тонусом гладких мышц тонкой кишки, могут передвигаться с малой скоростью и вызывать одновременное повышение тонуса кишки, суживая ее на большом протяжении. Они являются основой перистальтического, маятникообразного сокращения и ритмической сегментации. Отсутствие тонуса мышц кишечника (атония) при парезах исключает возможность любого вида сокращений. Тонические сокращения характерны для кольцевых сплетений гладкомышечных волокон–сфинктеров.

Функционально значимыми являются также сокращение и расслабление ворсинок кишечника, которые происходят постоянно, в течение всего процесса пищеварения. Благодаря ритмичным сокращениям ворсинок они соприкасаются с новыми порциями химуса, что способствует всасыванию и оттоку лимфы по центральным лимфатическим сосудам.

Моторная активность тонкой кишки зависит от механических свойств и химического состава ее содержимого. Если пища содержит грубые частицы (изделия из муки грубого помола, отруби, овощи, фрукты с высоким содержанием клетчатки) или жиры, то двигательная активность кишки возрастает. На моторику кишечника оказывают также стимулирующее действие слабые растворы кислот, щелочи и соли.

Регуляция моторики тонкой кишки обеспечивается механизмами миогенного происхождения, нервными интрамуральными влияниями и центральной нервной системой, гормонами энтерального и неэнтерального происхождения.

***Миогенные механизмы регуляции.*** В основе моторной деятельности кишок лежат свойства гладкомышечных клеток спонтанно сокращаться и отвечать сокращением на раздражение, в том числе на растяжение. Физиологическое свойство гладких мышц —способность к автоматии — обусловлено спонтанной периодической деполяризацией мембраны клеток в виде циклического процесса. Циклические ионные сдвиги и изменения уровня мембранного потенциала приводят к ритмическому появлению медленных электрических волн, возникновению на них плато потенциалов действия и к мышечному сокращению.

К миогенным механизмам регуляции моторики тонких кишок относится также сократительная реакция клеток их гладких мышц на растяжение. Сокращение продольных мышц обеспечивает растяжение циркулярных до уровня, достаточного для их сокращения. Продольный слой гладких мышц является пусковым механизмом (датчиком ритма) сокращений для циркулярного слоя мышц. Рас–

пространение возбуждения из продольного на циркуляторный слой происходит по соединяющим эти слои мышечным пучкам.

Деятельность датчиков ритма и других миогенных механизмов регуляции моторики кишки (уровень мембранного потенциала, величина разрядов пиковых потенциалов и др.), а также скорость проведения по ней медленных волн, зависят от уровня обмена веществ, содержания биологически активных веществ и температуры. Снижение температуры тела или участка, где локализован датчик ритма, приводит к снижению частоты сокращений медленных волн и скорости их проведения.

***Нервная регуляция*** двигательной деятельности тонкого кишечника осуществляется интрамуральной и центральной нервной системой (вегетативный отдел спинного мозга и ствола, гипоталамус, лимбическая нервная система и в определенной мере — кора больших полушарий головного мозга) (рис.9.6.).

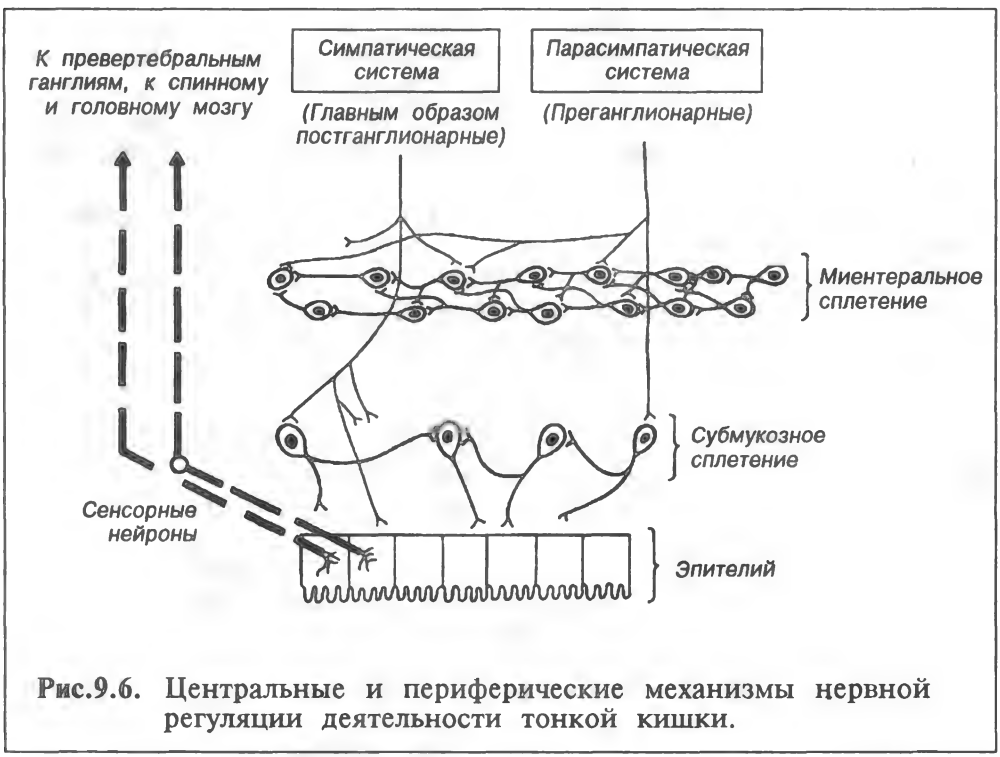



**Рис.9.6.** Центральные и периферические механизмы нервной регуляции деятельности тонкой кишки.

Экстрамуральные нервы (блуждающие и чревные) — эффекторное звено вегетативного отдела центральной нервной системы —выполняют функцию передачи тормозных и возбуждающих влияний на моторную деятельность кишечника, и кроме того, содержат нервные волокна для передачи сенсорной информации из кишки в нервные центры. Посредством этих нервов обеспечивается рефлекторная регуляция моторики кишечника. В составе блуждающих и чревных нервов содержатся возбуждающие и тормозные волокна. Симпатические волокна преимущественно тормозят, а парасимпатические — возбуждают со-

кращения тонкой кишки. Реакция кишки на раздражение блуждающего нерва во многом зависит от исходного ее состояния в момент нанесения раздражения. Стимуляция периферического конца перерезанного блуждающего нерва на фоне слабых сокращений кишки вызывает усиление ее моторики, а на фоне активных ее сокращений — торможение. Блуждающие и чревные нервы содержат афферентные волокна, по которым импульсы из кишечника достигают различных уровней центральной нервной системы.

Основными моторными рефлексами кишечника являются:

1) ***пищеводно-кишечный рефлекс,*** который возникает при повышении давления в пищеводе до 2–10 мм рт.ст. и вызывает раздражение его рецепторов. В результате повышается тонус и усиливаются сокращения верхнего отдела тонкой кишки в случае, если кишка находилась в состоянии покоя или слабых сокращений. На фоне сильных или максимальных ее сокращений выраженного эффекта не отмечается. Возбуждающие влияния в этом случае передаются по блуждающим, а тормозные — по чревным нервам;

2) ***желудочно-кишечный моторный рефлекс*** наблюдается при раздражении механорецепторов желудка во время наполнения его пищей, что приводит к появлению или усилению имеющихся сокращений тонкой кишки и проксимальных отделов толстой кишки. Рефлексы, возникающие в верхних отделах (двенадцатиперстная, тощая) тонких кишок при раздражении желудка называются ***гастродуоденальными*** или гастроеюнальными рефлексами, а усиление сокращений толстой кишки при раздражении желудка — ***желудочно-толстокишечным рефлексом***. Возбуждение к тонкому кишечнику и проксимальным отделам толстой кишки при раздражении желудка передается по стенке пищеварительной трубки с участием интрамуральных нервных сплетений и рефлекторно — посредством экстрамуральных нервов, главным образом, блуждающих, с замыканием рефлекторной дуги в центральной нервной системе. Рефлекторное возбуждение сокращений толстой кишки при раздражении желудка передается по тазовым и блуждающим нервам. Блуждающие нервы играют роль афферентного пути этого рефлекса, а эфферентные пути проходят в тазовых нервах;

3) ***кишечно-кишечный моторный рефлекс*** — осуществляется при адекватном механическом и химическом раздражении тонких кишок и проявляется в возбуждении или усилении сокращений нижележащих отделов кишечника. Нервное возбуждение распространяется в этом случае в каудальном направлении с участием интра- и экстрамуральной нервной системы.

Регуляция моторной деятельности кишечника осуществляется не только возбуждающими рефлекторными влияниями, но и тормозными, что позволило выделить следующие тормозные рефлексы:

1) ***рецепторное торможение*** кишечника, которое возникает во время еды и проявляется в торможении или снижении тонуса верхних отделов тонкой кишки, за которыми следует возбуждение ее моторной деятельности (это явление получило название воспринимающего торможения кишки — рецепторная релаксация — и имеет значение

для приема первых порций пищи в кишку из желудка). Афферентный путь этого рефлекса начинается возбуждением рецепторов глотки и корня языка, а эфферентные волокна представлены волокнами чревного нерва;

2) ***кишечно-кишечный тормозной рефлекс*** — вызывается сильным раздражением любой части желудочно-кишечного тракта и сопровождается торможением сокращений других частей, за исключением илеоцекального сфинктера. Важнейшая роль в осуществлении этого рефлекса принадлежит чревным нервам. Замыкание рефлекса происходит в спинном мозге ниже $T_{VI}$;

3) ***ректо-энтеральный рефлекс*** — является следствием раздражения прямой кишки и сфинктера ее ампулы, проявляется в виде торможения толстой и тонкой кишки. Передача тормозных влияний с прямой кишки на верхние участки тонкой осуществляется волокнами ваго-симпатических стволов через спинной мозг.

Существуют тормозные кишечные рефлексы, замыкающиеся в брюшных ганглиях. В этом случае торможение моторики участков тонкой кишки может проявляться при раздражении толстой или других отделов тонкой кишки после полной их децентрализации. Эти висцеро-висцеральные рефлексы кишечника замыкаются в ганглиях энтеральной нервной системы (в узлах по ходу брыжеечных нервов, брюшных ганглиях), а также в узлах симпатической цепочки.

Основной закон рефлекторной регуляции моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, которому подчиняется и тонкая кишка, сводится к следующему. Адекватное раздражение любого участка желудочно-кишечного тракта вызывает возбуждение моторики в раздражаемом и нижележащих участках и усиление продвижения содержимого в каудальном направлении от места раздражения; при этом тормозится моторика и задерживается прогрессивное продвижение химуса в вышележащих участках и отделах желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, моторная деятельность любого участка кишки или отдела желудочно-кишечного тракта является суммарным результатом возбуждающего действия пищи на этот участок, а также возбуждающих влияний на него проксимальных и тормозных влияний с дистальных — относительно данного участка — отделов желудочно-кишечного тракта.

Адреналин и норадреналин, действуя на альфа- и бета-адренергические рецепторы, в основном, тормозят моторную деятельность кишки. Большие дозы ацетилхолина вызывают двухфазную реакцию: возбуждение, сменяющееся торможением. В малых дозах ацетилхолин возбуждает сокращение кишки. От уровня адреналина и ацетилхолина в крови зависят моторные ответы кишок при рефлекторных влияниях на них. Повышение уровня адреналина в крови усиливает тормозные и ослабляет возбуждающие нервные влияния на моторику кишки. Ацетилхолин вызывает противоположный эффект.

В регуляции моторной деятельности желудочно-кишечного тракта играют роль высшие отделы центральной нервной системы — гипоталамус, структуры лимбической системы и кора больших полуша-

рий головного мозга. Стимуляция ядер передних и средних отделов гипоталамуса преимущественно возбуждает, а заднего — тормозит моторику тонкой и толстой кишки.

Гипоталамус активирует деятельность коры мозга, представляя собой "пейсмекерный" механизм всего пищевого поведения. Раздражение передней части поясной извилины (лимбическая область коры) вызывает усиление сокращений тела желудка, торможение сокращений его пилорического отдела и возбуждение сокращений тонкой кишки.

О корковом контроле деятельности пищеварительного тракта свидетельствуют результаты прямого электрического раздражения полей коры больших полушарий мозга. Страх, испуг, опасность, беспокойство, боль вызывают торможение моторики желудочно-кишечного тракта. Сильные эмоции и длительный страх сопровождаются бурной моторикой кишечника и диареей ("нервный понос").

## 9.6. Пищеварение в толстой кишке

Под влиянием моторной деятельности тонкой кишки от 1,5 до 2,0 л химуса через илеоцекальную заслонку поступает в толстую кишку (колоректальный отдел желудочно-кишечного тракта), где продолжается утилизация необходимых для организма веществ, экскреция метаболитов и солей тяжелых металлов, накопление обезвоженного кишечного содержимого и удаления его из организма. Этот отдел обеспечивает иммунобиологическую и конкурентную защиту желудочно-кишечного тракта от патогенных микробов; участвует в поддержании водного и минерального баланса в организме; обеспечивает задержку азота в организме путем синтеза аммиака из белковых метаболитов и его всасывание; участвует в обмене углеводов (путем всасывания моносахаридов, образовавшихся при гидролизе целлюлозы, гемицеллюлозы и пектинов ферментами бактерий); осуществляет ферментативный гидролиз и всасывание остатков питательных веществ, поступивших из тонкого кишечника, а также витаминов Е, К и группы В, синтезированных бактериальной флорой. В обычных условиях жизнедеятельности человека уровень активности толстого кишечника невысок. Однако, если возникают нарушения пищеварения в предшествующих отделах желудочной трубки, толстый кишечник их компенсирует.

**Секреторная функция толстой кишки.** Для выделения небольших количеств щелочного пищеварительного сока (pH=8,5–9,0) толстой кишке не требуется механического раздражения. Как и другие пищеварительные соки, он состоит из жидкой и плотной части. Плотная часть кишечного сока имеет вид слизистых комочков, состоит из отторгнутых эпителиальных клеток и слизи (продуцируется бокаловидными клетками). Ферментов в этом соке содержится значительно меньше, чем в тонкокишечном, а в его плотной части содержится в 8–10 раз больше ферментов, чем в жидкой. Ферментовыделительный процесс в толстых кишках, как и в тонких, состоит из образования накопления ферментов в эпителиальных клет-

ках с последующим их отторжением, распадом и переходом ферментов в полость кишки. В соке толстой кишки в небольшом количестве присутствуют пептидазы, катепсин, амилаза, липаза, нуклеаза, щелочная фосфатаза. Энтерокиназа и сахараза в соке толстой кишки отсутствуют.

В процессе гидролиза в толстой кишке принимают участие и энзимы, поступающие из тонкой кишки. В условиях нормального пищеварения интенсивность ферментовыделительных процессов в толстом кишечнике связана с тем, что химус, поступающий в этот отдел, беден непереваренными продуктами. Однако толстый кишечник способен принимать участие в процессах компенсации нарушенных функций вышележащих отделов пищеварительного канала путем значительного повышения секреторной активности.

Регуляция сокоотделения в толстой кишке осуществляется местными механизмами, при ее механическом раздражении мягкой резиновой трубкой или баллоном сокоотделение увеличивается в 8–10 раз. Прием богатой волокнами (целлюлоза, пектин, лигнин) пищи не только увеличивает количество кала за счет непереваренных волокон в его составе, но и ускоряет передвижение химуса и формирование кала, действуя подобно слабительным средствам.

**Значение микрофлоры толстой кишки в жизнедеятельности макроорганизма.** *Дистальный отдел* пищеварительного канала, включая терминальную часть подвздошной кишки, является местом обильного размножения микроорганизмов. Преобладающими микробами в толстой кишке взрослого человека являются бесспоровые облигатно анаэробные палочки (Bifidus и Bacteroides), которые составляют 90% всей флоры кишки, остальные 10% — факультативно анаэробные бактерии (кишечная палочка, молочнокислые бактерии, стрептококки).

Значение кишечной микрофлоры в жизнедеятельности макроорганизма определяется участием ее в осуществлении защитной функции, инактивации тонкокишечных ферментов, в расщеплении компонентов пищеварительных секретов, синтезе витаминов и других биологически активных веществ. Она участвует также в реализации ферментопродуцирующей функции, в обмене белков, фосфолипидов, жирных кислот и холестерина.

Защитная функция состоит в том, что кишечная микрофлора в организме хозяина действует как постоянный стимул, обусловливающий выработку естественного иммунитета. Присутствующие в кишечнике представители нормальной микрофлоры обладают выраженной антагонистической активностью по отношению к патогенным микробам и предохраняют организм хозяина от их внедрения и размножения. Клиническими наблюдениями установлено, что длительное лечение антибактериальными препаратами может повлечь тяжелые осложнения, вызванные бурным размножением дрожжей, стафилококка, гемолитических штаммов, кишечной палочки, протея.

Ферменты пищеварительных соков тонкого кишечника лишь частично в нем разрушаются и теряют свою активность. Поступив в

толстый кишечник, энтерокиназа, щелочная фосфатаза и амилаза утрачивают свою роль, подвергаются воздействию микрофлоры и инактивируются. Процессам расщепления подвергаются также и парные эфиры желчных кислот (гликохолевая и таурохолевая), о чем свидетельствует наличие свободных желчных кислот в кале. Кишечная флора разлагает и другие присутствующие в химусе органические соединения с образованием ряда органических кислот, аммонийных солей органических кислот, аминов и др.

Кишечные микроорганизмы синтезируют витамин К,Е и витамины группы В ($B_6$, $B_{12}$). Флора толстой кишки продуцирует также мало известные в настоящее время другие физиологически активные вещества, оказывающие влияние на тонус кишечной стенки и процессы всасывания воды и аминокислот.

Энзимы бактерий расщепляют волокна клетчатки, не переваренные в тонком кишечнике. У разных людей количество целлюлозы, гемицеллюлозы и пектина, гидролизуемое энзимами бактерий, неодинаково и может составлять до 40% от их общего количества в химусе.

Микроорганизмы сбраживают углеводы до кислых продуктов (молочной и уксусной кислоты), а также алкоголя. Конечными же продуктами гнилостного бактериального разложения белков служат токсичные (индол, скатол) и биологически активные амины (гистамин, тирамин), водород, сернистый газ и метан. Сбалансированный рацион питания уравновешивает процессы брожения и гниения. Так, благодаря брожению в кишечнике создается кислая среда, препятствующая гниению. При нарушении равновесия между этими процессами могут возникать нарушения пищеварения.

Рост, развитие и функция бактериальной флоры в здоровом организме находятся под контролем иммунобиологической системы защиты (иммуноглобулины, лейкоциты на поверхности слизистой) и влиянием качественного состава пищи, бактерицидных свойств пищеварительных соков, скорости удаления микробных тел, зависящей от моторной деятельности кишечника, микробного загрязнения поступающей в организм пищи.

В толстом кишечнике образуется кал, который окрашен желчными пигментами, его pH 5–7, от интенсивности процессов брожения зависит запах.

**Двигательная активность толстой кишки.** Моторика толстой кишки обеспечивает *резервуарную* (накапливание кишечного содержимого), эвакуаторную (удаление содержимого), *всасывательную* (преимущественно воды и солей) функции и формирование каловых масс.

Резервуарная и всасывательная функции осуществляются благодаря характерному строению толстого кишечника. Его наружный мышечный слой располагается на поверхности в виде полос (теней). В результате тонуса этих полос, а также сокращений отдельных участков циркуляторного мышечного слоя, стенка кишечника образует складки и вздутия (гаустры), движущиеся вдоль кишки (волны гаустрации). Здесь происходит задержка химуса, обеспечивающая более длительный его контакт со стенкой кишки, что способствует всасыванию.

Волны гаустрации, представляющие собой непропульсивные перистальтические сокращения, и наблюдающаяся ритмическая сегментация, малоэффективны в отношении продвижения кишечного химуса. Вместе с тем здесь имеют место антиперистальтические движения, приводящие к ретроградному перемещению кишечного содержимого. Непропульсивная перистальтика, ритмические сокращения и антиперистальтические движения способствуют его перемешиванию и сгущению за счет всасывания.

Гладким мышцам толстой кишки свойственны маятникообразные движения, которые представляют собой ритмические перемещения кишки. Функция их сводится к перемешиванию содержимого, что в свою очередь способствует всасыванию и сгущению содержимого кишки.

Различают также свойственные только мышцам толстой кишки пропульсивные сокращения, называемые масс-сокращениями, которые захватывают большую часть кишки и обеспечивают опорожнение значительных ее участков. Масс-сокращения начинаются от слепой кишки и распространяются по всей ободочной и сигмовидной кишке. Во время таких волн, возникающих 3–4 раза в сутки, содержимое ободочной кишки изгоняется в сигмовидную и прямую кишку. Движения такого вида возникают после еды и, возможно, являются следствием желудочно-ободочного рефлекса. Такие движения возникают также при местном растяжении толстого кишечника.

Показателем двигательной функции толстой кишки является продолжительность эвакуации химуса, т.е. время, в течение которого происходит освобождение кишечника от содержимого. При рентгенологическом исследовании у здорового человека контрастная масса (сернокислый барий) через 3–3,5 часа после приема внутрь начинает поступать в толстую кишку. Заполнение всей толстой кишки продолжается около 24 часов, а ее полное опорожнение длится 48–72 часа.

Во время активной деятельности желудочно-кишечного тракта в нем появляются газы, которые выводятся из организма во время дефекации и вне ее. Они образуются из воздуха, заглатываемого вместе с пищей, из газа, являющегося результатом взаимодействия бикарбонатов пищеварительных соков двенадцатиперстной кишки с кислым химусом желудка, и газа, являющегося продуктом жизнедеятельности бактерий. У человека в течение суток образуется и выводится до 300 см$^3$ газа, в состав которого входит азот (24–90%), углекислый газ (4,3–29%), кислород (0,1–2,3%), водород (0,6–47%), метан (0–26%), сероводород, аммиак, меркаптан. При нарушении деятельности желудочно-кишечного тракта состав газов и их количество изменяется. Значительное увеличение газообразования (до 3000 см$^3$) называется метеоризмом.

**Регуляция моторной функции толстой кишки.** Регуляция моторной функции толстой кишки осуществляется нервными и гуморальными механизмами.

*Нервная регуляция* осуществляется интрамуральной нервной системой, представленной межмышечным (ауэрбаховым) и подслизистым (мейсснеровым) нервными сплетениями. Экстрамуральная иннервация

толстой кишки осуществляется симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы. Симпатические нервы, иннервирующие толстую кишку, выходят из верхнего и нижнего брыжеечного сплетений; парасимпатические — идут в составе блуждающего и тазового нервов. У человека слепая, восходящая и правая часть поперечно-ободочной кишки иннервируется симпатическими волокнами из верхнего брыжеечного сплетения; левая часть поперечно-ободочной, нисходящая, сигмовидная и верхний отдел прямой кишки — симпатическими волокнами из нижнего брыжеечного сплетения. Блуждающий нерв иннервирует правую половину толстой кишки, тазовый — ее левую половину. Парасимпатические нервы оказывают активирующее влияние на моторику толстой кишки, а симпатические — тормозное, хотя после пересечения указанных нервов двигательная активность этого отдела пищеварительного тракта не изменяется.

Существенную роль в регуляции моторики толстой кишки играют рефлекторные связи с другими отделами пищеварительного тракта. Ее моторика возбуждается во время еды, прохождения пищи по пищеводу, раздражения хемо- и механорецепторов желудка, двенадцатиперстной кишки. Местные рефлексы со стороны кишечника и, в частности, с самой толстой кишки при раздражении ее механорецепторов, также являются активными стимуляторами моторной деятельности. Интенсивность раздражения зависит от количества химуса, фекалий, находящихся в толстом кишечнике. Это в значительной степени определяется характером принимаемой пищи и поэтому ее состав, особенно содержание клетчатки, является одним из факторов, регулирующих моторику толстого кишечника.

Тормозные влияния осуществляются из прямой кишки, раздражение рецепторов которой вызывает торможение двигательной активности толстой кишки.

Рефлексы, регулирующие моторику толстой кишки, замыкаются в центральной нервной системе. О влиянии высших отделов центральной нервной системы свидетельствует роль эмоций, которые отчетливо изменяют характер движений толстой кишки.

*Гуморальные факторы* также принимают участие в регуляции моторной функции толстой кишки, причем некоторые гормональные вещества действуют на моторику толстой кишки иначе, чем на моторику тонкой кишки. Так, серотонин возбуждает моторику тонкой кишки и тормозит моторику толстой. Тормозной эффект вызывают адреналин, глюкагон, кортизон стимулирует моторику толстой кишки.

**Опорожнение кишечника — дефекация.** Опорожнение нижних отделов толстой кишки от экскрементов осуществляется с помощью акта *дефекации*. Вызывает позыв к дефекации раздражение рецепторов прямой кишки при ее заполнении каловыми массами и повышении давления в ней до 40–50 мм рт.ст. (3,92–4,90 кПа). Возникает дефекация благодаря моторной деятельности прямой кишки и ее двух сфинктеров — внутреннего гладкомышечного и наружного, образованного поперечно-полосатой мышцей. Как внутренний, так и наружный сфинктеры вне дефекации находятся в состоянии

тонического сокращения, что препятствует выпадению каловых масс. Регуляция непроизвольного процесса опорожнения осуществляется интрамуральной нервной системой, парасимпатическими и соматическими нервными центрами крестцовых сегментов спинного мозга, образующими центр дефекации ($S_1$–$S_4$).

Афферентные импульсы от рецепторов слизистой по срамным и тазовым нервам передаются в спинальный центр, откуда по эфферентным парасимпатическим волокнам этих же нервов передаются импульсы, вызывающие снижение тонуса и расслабление внутреннего сфинктера, с одновременным усилением моторики прямой кишки. Тонус наружного анального сфинктера вначале повышается, а при достижении надпороговой силы раздражения тормозится, что сопровождается дефекацией.

Произвольный акт дефекации осуществляется при участии центров продолговатого мозга, гипоталамуса и коры больших полушарий головного мозга и вырабатывается в течение первого года жизни. Центр в продолговатом мозге, принимающий участие в регуляции этого акта, находится вблизи дыхательного и рвотного. Близостью центров объясняется усиление дыхания и торможение рвотного рефлекса при растяжении анальных сфинктеров и непроизвольная дефекация при остановке дыхания.

Естественный акт дефекации является отчасти волевым, отчасти непроизвольным. При значительном раздражении прямой кишки происходит ее сокращение и расслабление внутреннего анального сфинктера. Произвольная часть акта дефекации включает расслабление наружного сфинктера, сокращение диафрагм и брюшных мышц. Все это ведет к уменьшению объема брюшной полости и повышению внутрибрюшного давления (до 220 см вод.ст.). Рефлекс дефекации полностью исчезает после разрушения крестцовых сегментов спинного мозга. Разрушение спинного мозга выше этих сегментов сопровождается сохранением спинальных рефлексов дефекации, однако произвольный компонент рефлекса дефекации не осуществляется.

Дефекация, как рефлекторный акт, в свою очередь оказывает ряд рефлекторных влияний на различные органы и системы. Так, рефлекторные влияния на сердечно-сосудистую систему проявляются в том, что максимальное кровяное давление повышается примерно на 60 мм рт.ст., минимальное — на 20 мм рт.ст., пульс учащается на 20 ударов в минуту.

## 9.7. Всасывательная функция желудочно-кишечного тракта

*Всасывание* — это физиологический процесс переноса веществ из просвета желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма (кровь, лимфу, тканевую жидкость). Общее количество жидкости, реабсорбируемой ежедневно в желудочно-кишечном тракте, составляет 8–9 л (около 1,5 л жидкости потребляется с пищей, остальное количество — это жидкости секретов пищеварительных желез). Всасывание происходит во всех отделах пищеварительного

тракта, но интенсивность этого процесса в различных отделах не одинакова. Так, в ротовой полости всасывание незначительно вследствие кратковременного пребывания здесь пищи. В желудке всасывается вода, алкоголь, небольшое количество некоторых солей и моносахаридов. Основным же отделом пищеварительного тракта, где всасываются вода, минеральные соли, витамины и продукты гидролиза веществ, является тонкая кишка. В этом отделе пищеварительной трубки исключительно высока скорость переноса веществ. Уже через 1–2 мин после попадания пищевых субстратов в кишку они появляются в оттекающей от слизистой крови, а через 5–10 мин концентрация питательных веществ в крови достигает максимальных значений. Часть жидкости (около 1,5 л) вместе с химусом поступает в толстую кишку, где она практически вся всасывается.

Слизистая оболочка тонкой кишки по своему строению приспособлена для обеспечения всасывания веществ: на всем ее протяжении образуются складки, увеличивающие всасывающую поверхность примерно в 3 раза; в тонкой кишке имеется огромное количество ворсинок, что также во много раз увеличивает ее поверхность; каждая эпителиальная клетка тонкой кишки содержит микроворсинки (длина каждой составляет 1 мкм, диаметр 0,1 мкм), благодаря которым всасывательная поверхность кишки возрастает в 600 раз.

Существенное значение для транспорта питательных веществ имеют особенности организации микроциркуляции кишечных ворсинок. В основе кровоснабжения ворсинок лежит густая сеть капилляров, которые располагаются непосредственно под базальной мембраной. Характерной особенностью сосудистой системы кишечных ворсинок является высокая степень фенестрирования эндотелия капилляров и большой размер фенестр (45–67 нм). Это позволяет проникать через них не только крупным молекулам, но и надмолекулярным структурам. Фенестры располагаются в зоне эндотелия, обращенной к базальной мембране, что облегчает обмен между сосудами и межклеточным пространством эпителия.

В слизистой оболочке тонкого кишечника постоянно осуществляется два процесса — ***секреция*** — переход веществ из кровеносных капилляров в просвет кишки, и ***всасывание*** — транспорт веществ из полости кишки во внутреннюю среду организма. Интенсивность каждого из них зависит от физико-химических показателей химуса и крови. Всасывание осуществляется путем пассивного переноса веществ и активного энергозависимого транспорта. ***Пассивный транспорт*** осуществляется в соответствии с наличием трансмембранных градиентов концентрации веществ, осмотического или гидростатического давления. К пассивному транспорту относятся диффузия, осмос и фильтрация (см. главу 1).

***Активный транспорт*** осуществляется против концентрационного градиента, имеет однонаправленный характер, требует затрат энергии за счет макроэргических фосфорных соединений и участия специальных переносчиков. Он может проходить по концентрационному градиенту с участием переносчиков (облегченная диффузия), характеризуется большой скоростью и наличием порога насыщения.

Всасывание воды. ***Абсорбция*** (всасывание воды) происходит по законам осмоса. Вода легко проходит через клеточные мембраны из кишечника в кровь и обратно — в химус (рис.9.7). При поступлении из желудка в кишечник гиперосмического химуса, значительное количество воды переносится из плазмы крови в просвет кишки, что обеспечивает изоосмичность среды кишечника. При поступлении в кровь растворенных в воде веществ осмотическое давление химуса снижается. Это вызывает быстрое проникновение воды через клеточные мембраны в кровь. Следовательно, всасывание веществ (солей, глюкозы, аминокислот и др.) из просвета кишки в кровь приводит к снижению осмотического давления химуса и создает условия для абсорбции воды.

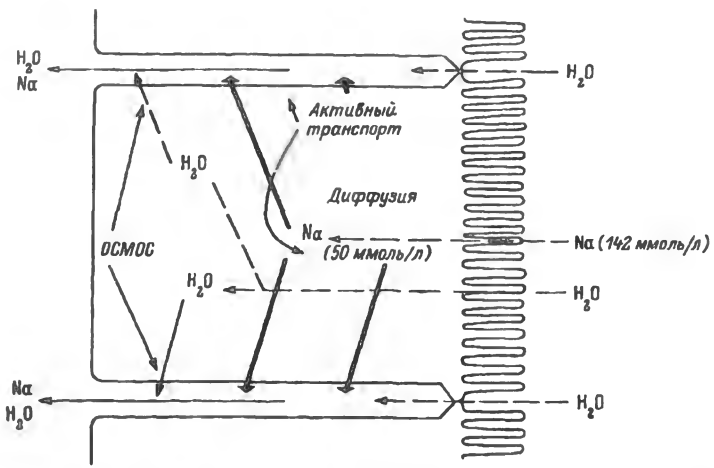



**Рис.9.7.** Схема активного и пассивного переноса воды и электролитов через мембрану.

Всасывание ионов натрия. Ежедневно в пищеварительный тракт с пищеварительными соками у человека секретируется 20–30 г натрия. Кроме того, в норме человек ежедневно потребляет с пищей 5–8 г натрия и тонкая кишка должна абсорбировать соответственно 25–35 г натрия. Всасывание натрия осуществляется через базальную и боковую стенки эпителиальных клеток в межклеточное пространство — это активный транспорт, катализирующийся соответствующей АТФ-азой. Часть натрия абсорбируется одновременно с ионами хлора, которые пассивно проникают вместе с положительно заряженными ионами натрия. Возможна также абсорбция ионов натрия во время противоположно направленного транспорта ионов калия и водорода в обмен на ионы натрия. Движение ионов натрия вызывает проникновение воды в межклеточное пространство (что обусловлено осмотическим градиентом), и в кровоток ворсинки.

Всасывание ионов хлора. В верхнем отделе тонкой кишки хлориды всасываются очень быстро, главным образом, путем

пассивной диффузии. Всасывание ионов натрия через эпителий создает большую электронегативность химуса и некоторое повышение электроположительности на базальной стороне эпителиальных клеток. В связи с этим ионы хлора движутся по электрическому градиенту вслед за ионами натрия.

Всасывание ионов бикарбоната. Ионы бикарбоната, содержащиеся в значительном количестве в панкреатическом соке и желчи, абсорбируются непрямым путем. При всасывании ионов натрия в просвет кишки секретируется некоторое количество ионов водорода в обмен на определенное количество натрия. Ионы водорода с ионами бикарбоната образуют угольную кислоту, которая затем диссоциирует, образуя воду и двуокись углерода. Вода остается в кишке как часть химуса, а двуокись углерода быстро абсорбируется в кровь и выводится через легкие.

Всасывание ионов кальция и других двухвалентных катионов. Ионы кальция активно абсорбируются по всей длине желудочно-кишечного тракта. Однако наибольшая активность его всасывания остается в двенадцатиперстной и проксимальном отделе тонкой кишки. В процессе всасывания кальция участвуют механизмы простой и облегченной диффузии. Имеются данные о существовании в базальной мембране энтероцитов кальциевого переносчика, осуществляющего транспорт кальция против электрохимического градиента из клетки в кровь. Стимулируют всасывание $Ca^{++}$ желчные кислоты.

Всасывание ионов $Mg^{++}$, $Zn^{++}$, $Cu^{++}$, $Fe^{++}$ происходит в тех же отделах кишечника, что и кальция, а $Cu^{++}$ — преимущественно в желудке. Транспорт $Mg^{++}$, $Zn^{++}$, $Cu^{++}$ обеспечивается диффузионными механизмами, а всасывание $Fe^{++}$ как при участии переносчиков, так и по механизму простой диффузии. Важными факторами, регулирующими всасывание кальция, являются паратгормон и витамин Д.

Одновалентные ионы всасываются легко и в больших количествах, двухвалентные — в значительно меньшей степени.

Всасывание углеводов. Углеводы всасываются в тонкой кишке в виде моносахаридов, глюкозы, фруктозы, а в период питания молоком матери — галактозы (рис.9.8). Транспорт их через мембрану клеток кишечника может осуществляться против больших концентрационных градиентов. Различные моносахариды всасываются с разной скоростью. Наиболее активно всасываются глюкоза и галактоза, однако их транспорт прекращается или су-

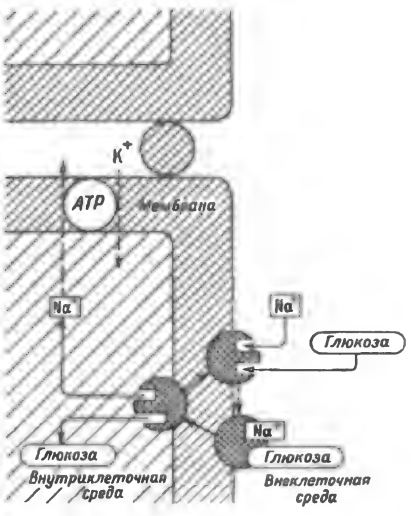



**Рис.9.8.** Транспорт углеводов в тонкой кишке.

щественно уменьшается, если блокирован активный транспорт натрия. Это связано с тем, что переносчик не может транспортировать молекулу глюкозы в отсутствии натрия. В мембране эпителиальной клетки присутствует белок-транспортер, имеющий рецепторы, чувствительные как к глюкозе, так и к иону натрия. Транспорт обоих веществ внутрь эпителиальной клетки осуществляется в том случае, если оба рецептора возбуждаются одновременно. Энергией, вызывающей движение ионов натрия и молекулы глюкозы с наружной поверхности мембраны внутрь, является разница концентраций натрия между внутренней и внешней поверхностью клетки. Описанный механизм называется ***натриевым котранспортным*** или ***вторичным механизмом*** активного транспорта глюкозы. Он обеспечивает движение глюкозы только внутрь клетки. Повышение концентраций внутриклеточной глюкозы создает условия для ее облегченной диффузии через базальную мембрану эпителиальной клетки в межклеточную жидкость.

Всасывание белков. Большинство белков всасывается через мембраны эпителиальных клеток в виде дипептидов, трипептидов и свободных аминокислот (рис.9.9). Энергия для транспорта большинства этих веществ обеспечивается натриевым котранспортным механизмом, подобным транспорту глюкозы. Большинство пептидов или молекул аминокислот связывается с транспортными белками, которые также нуждаются во взаимодействии с натрием. Ион натрия, движущийся по электрохимическому градиенту внутрь клет-

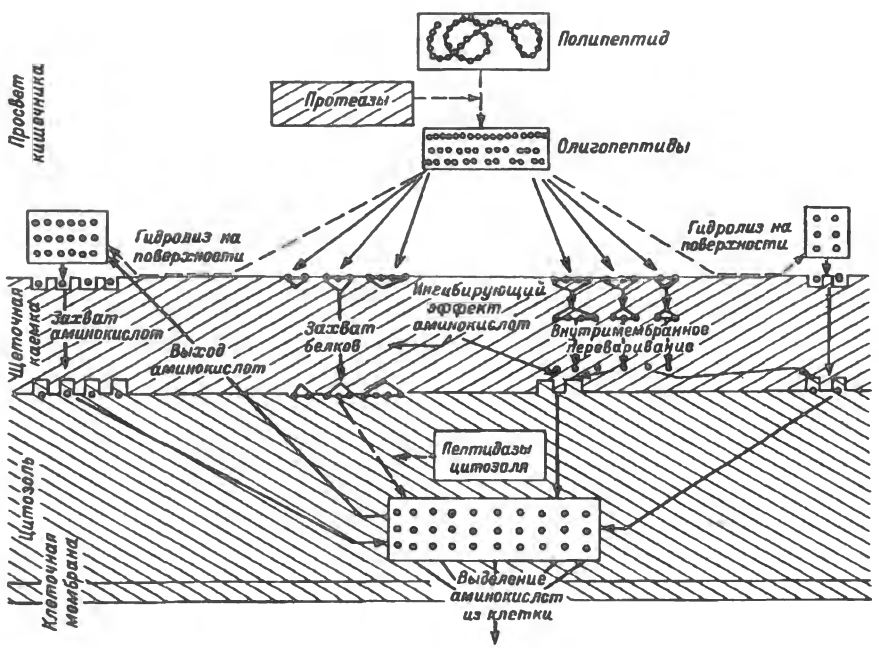



**Рис.9.9.** Схема расщепления и всасывания белков в кишечнике.

ки, "проводит" аминокислоту или пептид за собой. Некоторые аминокислоты не требуют натриевого котранспортного механизма, а переносятся специальными мембранными транспортными белками

Всасывание жиров. Жиры расщепляются с образованием моноглицеридов и жирных кислот. Всасывание моноглицеридов и жирных кислот происходит в тонкой кишке при участии желчных кислот (рис.9.10). Их взаимодействие приводит к образованию мицелл, которые и захватываются мембранами энтероцитов. После захвата мембраной мицеллы желчные кислоты диффундируют обратно в химус, освобождаются и способствуют абсорбции новых количеств моноглицеридов и жирных кислот. Поступившие в клетку эпителия жирные кислоты и моноглицериды достигают эндоплазматического ретикулума, где они участвуют в ресинтезе триглицеридов Образованные в эндоплазматическом ретикулуме триглицериды вместе с абсорбированным холестеролом и фосфолипидами объединяются в большие образования — глобулы, поверхность которых покрыта бета-липопротеинами, синтезированными в эндоплазматическом ретикулуме. Сформировавшаяся глобула движется к базальной мембране эпителиальной клетки и путем экзоцитоза экскретируется в межклеточное пространство, откуда поступает в лимфу в виде хиломикронов. Бета-липопротеины способствуют проникновению глобул через клеточную мембрану.

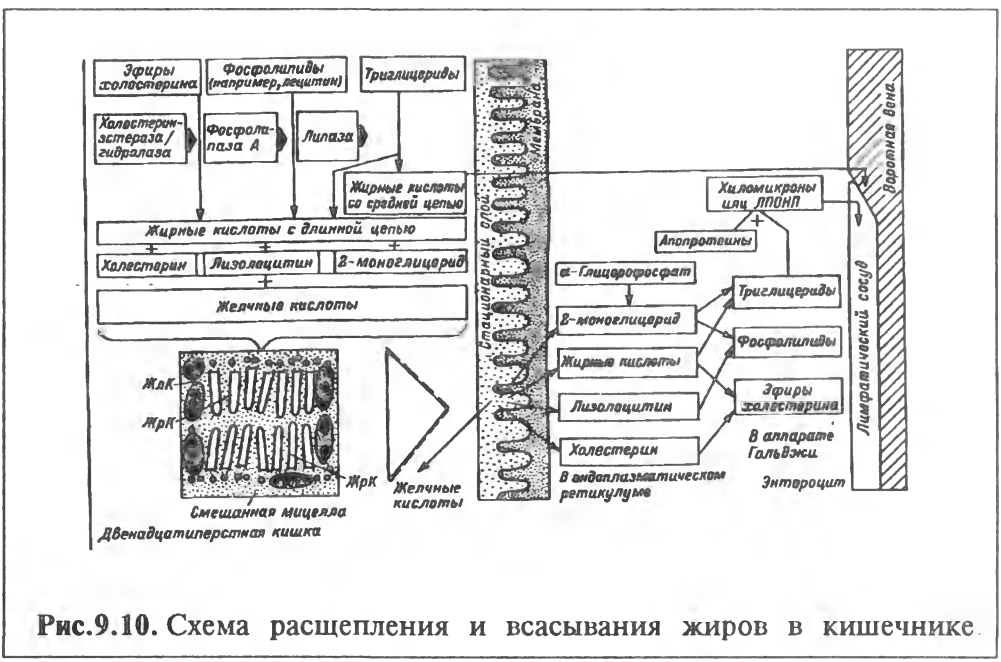



**Рис.9.10.** Схема расщепления и всасывания жиров в кишечнике

Около 80–90% всех жиров абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и транспортируются в кровь через грудной лимфатический проток в виде хиломикронов. Небольшие количества (10–20%) жирных кислот с короткими цепочками всасываются непосредственно в портальную кровь раньше, чем они превратятся в триглицериды.

Всасывание витаминов. Всасывание жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К) тесно связано с всасыванием жиров. При нарушении всасывания жиров угнетается и усвоение этих витаминов. Доказательством этому является то, что витамин А участвует в ресинтезе триглицеридов и поступает в лимфу в составе хиломикронов. Механизмы всасывания водорастворимых витаминов различны. Витамин С и рибофлавин переносятся путем диффузии. Фолиевая кислота всасывается в тощей кишке в коньюгированном виде. Витамин $B_{12}$ соединяется с внутренним фактором Кастла и в таком виде активно всасывается в подвздошной кишке.

Особенности всасывания веществ в толстой кишке. Основная часть воды и электролитов (5–7 л в сутки) всасываются в толстой кишке и только лишь менее 100 мл жидкости выделяется у человека в составе фекалий. В основном процесс всасывания в толстой кишке осуществляется в ее проксимальном отделе. Эта часть толстой кишки называется *абсорбционной ободочной* кишкой. Дистальная часть толстой кишки выполняет депонирующую функцию и поэтому называется *депонирующей ободочной* кишкой.

Слизистая оболочка толстой кишки обладает высокой способностью к активному транспорту ионов натрия в кровь, она абсорбирует их против более высокого концентрационного градиента, чем слизистая тонкой, так как в результате ее всасывательной и секреторной функции химус, поступающий в толстую кишку, изотоничен.

Поступление ионов натрия в межклеточное пространство слизистой оболочки кишечника, в результате созданного электрохимического потенциала, способствует всасыванию хлора. Всасывание ионов натрия и хлора создает осмотический градиент, что, в свою очередь, способствует всасыванию воды через слизистую оболочку толстой кишки в кровь. Бикарбонаты, которые поступают в просвет толстой кишки в обмен на равное количество хлора, способствуют нейтрализации кислых конечных продуктов жизнедеятельности бактерий в толстой кишке.

При поступлении большого количества жидкости в толстую кишку через илеоцекальную заслонку или при секреции толстой кишкой сока в больших количествах, в фекалиях создается избыток жидкости и возникает диаррея.

## 9.8. Моторные и защитные функции пищеварительного тракта

**Роль сфинктеров в моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта.** Благодаря наличию *сфинктеров* весь пищеварительный тракт разделен на отдельные полости (ротовая, желудок) или части одного органа (кишечник), которые характеризуются свойственными для них осмотическим давлением, постоянным составом содержимого, его pH, внутриполостным давлением, микрофлорой и т.д. Каждая полость или части кишечника ограничены с двух сторон циркулярными скоплениями мышечных элементов, которые не везде одинаково хорошо выражены. Кроме анатомических сфинктеров

(пилорического, анального и т.д.) в желудочно-кишечном тракте существуют и функциональные, которые характеризуются непостоянством и выявляются лишь при специальных исследованиях (например, кардиальный, бульбодуоденальный и др.). Все сфинктеры пищеварительного тракта позволяют содержимому совершать поступательное движение и препятствуют его *рефлюксу* (обратному движению). На протяжении пищеварительной трубки у человека таких сфинктеров насчитывается около 35. Большинство из них состоит из гладкой мускулатуры и только некоторые сфинктеры (круговая мышца рта, сфинктер протока околоушной железы, наружный анальный сфинктер) представлены поперечно-полосатой.

Поступательное движение содержимого пищеварительного тракта обеспечивается синхронной работой всех сфинктеров: их *сокращением* и *расслаблением*. Раскрытие просвета кишки на месте сфинктера происходит не только в результате расслабления его мышц, но является и следствием активного процесса растяжения его за счет сокращения продольных мышечных волокон.

Продольный слой мышц кишечника, как правило, имеет косую или спиралевидную ориентацию, большая часть продольных волокон вплетается в его подслизистую основу. В некоторых местах продольные мышечные волокна частично проходят транзитом над сфинктером. Имеются участки пищеварительного тракта, в которых продольные мышечные волокна находятся внутри от циркуляторного слоя мышц (например, илеоцекальный сфинктер, анальный сфинктер).

Большая часть гладкомышечных сфинктеров иннервируется энтеральной нервной системой, а сфинктеры, состоящие из поперечно-полосатых мышц — соматическими нервами ствола мозга или сакрального отдела спинного мозга.

Выше и ниже каждого сфинктеров, на некотором протяжении, в слизистой оболочке пищеварительного тракта сконцентрированы рецепторы, образующие рефлексогенные зоны. Раздражение рефлексогенной зоны ниже сфинктера вызывает усиление его тонуса, что исключает рефлюкс. Закрытие сфинктера возникает при раздражении рецепторов соответствующей рефлексогенной зоны с участием энтеральной нервной системы. Раскрытие сфинктера происходит вследствие угнетения центров энтеральной нервной системы при распространении возбуждения на расположенные выше центры нервной системы или физиологически активными веществами.

Сфинктерный аппарат обладает своими вспомогательными элементами — складки слизистой оболочки, подслизистые вены. Последние, расположенные выше сфинктеров, формируют венозные сплетения большой емкости, которые являются своеобразными "подушками" при открытии и закрытии сфинктера. Как и всему пищеварительному тракту, сфинктерному аппарату свойственна периодическая деятельность, особенно хорошо проявляющаяся при голодании.

**Периодическая (голодная) деятельность пищеварительного тракта.** Для поддержания трофического гомеостазиса человек потребляет пищу с определенной периодичностью. Этот ритм связан с суточ-

ным циклом света и темноты, сна и бодрствования, с собственной ритмической деятельностью желудочно-кишечного тракта.

Собственные ритмы могут быть условно разделены на базальные электрические ритмы (3–30 циклов в 1 мин), ритмы с частотой 7–14 циклов за 24 часа, среди которых центральное место занимает 90-минутный ритм периодической деятельности и ритмы потребления пищи, активизирующие деятельность желудочно-кишечного тракта, с частотой 1–14 раз в сутки и более, приуроченные к их темновому или светловому периоду.

Базальные ритмы являются собственными ритмами пищеварительной системы и зависят от ее отдела. Частота базального электрического ритма снижается в проксимо-дистальном направлении и зависит от особых зон, называемых водителями ритма, генерирующих электрические ритмы с более высокой частотой, чем смежные отделы.

*Околочасовые ритмы* относятся к рабочим ритмам пищеварительной системы, служат механизмом организации и регуляции эвакуаторной деятельности. Среди этих ритмов наиболее выделяется постоянством 90-минутный ритм внепищеварительной деятельности, который имеет наиболее упорядоченную организацию и синхронизацию компонентов ритма.

У человека эти циклы периодической деятельности состоят из 20-минутных периодов двигательной активности желудка и тонкой кишки, к которым приурочена секреторная активность печени, поджелудочной и кишечной желез, и 70-минутных периодов относительного покоя. Периоды двигательной активности возникают в желудке, постепенно перемещаются по тонкой кишке в аборальном направлении, прекращаясь в проксимальном. Первопричиной периодической деятельности, направленной на удовлетворение потребностей организма в питательных веществах за счет собственных ресурсов, является состояние физиологического голода, которое приводит к сдвигу трофического гомеостазиса.

При низком уровне питательных веществ в крови и клеточных жидкостях гипоталамус оказывает активирующее влияние, во-первых, на надгипоталамические структуры мозга, участвующие в формировании и осуществлении реакций пищевого поведения. Во-вторых, на ферментные системы и механизмы обмена, способствующие переходу питательных веществ в кровь и, в-третьих, на пищеварительный аппарат и другие висцеральные системы, обеспечивающие обмен веществ.

Сокращения пустого желудка и проксимальной части тонкой кишки обостряют чувство голода. Это приводит к неосознанному двигательному беспокойству у животного или осознанному чувству голода у человека.

Периодическая деятельность пищеварительного аппарата имеет значение для поддержания гомеостазиса в результате выведения из крови ненужных организму веществ (экскреция), а также для поддержания нормальной микрофлоры кишечника, которая играет роль в синтезе витаминов и других веществ. Кроме того, она препятствует распространению микрофлоры вверх по тонкой кишке, вы-

полняя, таким образом, защитную функцию. Периодическое выделение секретов пищеварительных желез в полости кишки у голодных индивидуумов необходимо для поддержания нормального состояния ее слизистой оболочки, ворсинчатого аппарата и щеточной каймы.

Периодическая деятельность осуществляется теми же нервными структурами, что и при обычном пищеварении. Периоды покоя желудочно-кишечного тракта возникают в результате тормозных влияний из центральной нервной системы, передающихся по симпатическим нервам.

Увеличение тонуса парасимпатических нервных центров повышает возбудимость нервно-мышечного аппарата пищеварительного тракта, создает условия для проявления автоматических сокращений желудочно-кишечного тракта и их усиления.

/ Гипоталамус, как высший центр регуляции вегетативных функций, согласует периодическую деятельность пищеварительного тракта с функциями других висцеральных систем, с интенсивностью обмена веществ и выполняет роль "пейсмейкера" функциональной организации всего мотивационного пищевого возбуждения.

**Защитные рефлекторные реакции пищеварительного тракта.** ***Тошнота*** — ощущение, формирующееся в центральной нервной системе при значительном повышении возбудимости нейронов ретикулярной формации, вызванного раздражениями рецепторов желудочно-кишечного тракта токсинами или метаболитами внутренней среды, а также эфферентными импульсами из высших отделов центральной нервной системы (корковый отдел зрительного, слухового, обонятельного, вестибулярного анализаторов). Тошнота предшествует рвоте и сопровождается изменениями дыхания, саливацией, появлением мелких глотательных движений, усилением потоотделения и сужением кожных сосудов.

***Рвота*** — защитная сложнокоординированная системная рефлекторная реакция. Возникает при возбуждении нейронов рвотного центра, ретикулярной формации продолговатого мозга. Вызывается раздражением рецепторов желудочно-кишечного тракта, токсическими метаболитами внутренней среды или веществами, введенными извне, раздражением рецепторов вестибулярного аппарата. Рвота может быть обусловлена обонятельными, зрительными, вкусовыми раздражениями, вызывающими чувство отвращения, а также раздражением нейронов рвотного центра при повышении внутричерепного давления. Импульсы от рецепторов желудочно-кишечного тракта поступают во рвотный центр по сенсорным волокнам блуждающего и языкоглоточного нервов. Эфферентные влияния по центробежным нервным волокнам в составе блуждающего и чревного нервов передаются к кишечнику, желудку, пищеводу, а также моторным нервам, иннервирующим мышцы брюшной стенки и диафрагмы.

Рвота сопровождается урежением и углублением дыхания, поднятием подъязычной кости и гортани, что способствует открытию верхнего пищеводного сфинктера, закрытию глотки, поднятию мягкого неба с закрытием хоан. Вслед за этим начинается сильное

сокращение диафрагмы при одновременном сокращении всех мышц брюшной стенки. Наконец, нижний пищеводный сфинктер расслабляется, позволяя содержимому желудка пройти через пищевод.

Акту рвоты предшествует возникновение антиперистальтики, тошнота. *Антиперистальтика* в толстой кишке является физиологически обусловленной при чрезмерном раздражении или растяжении стенки желудочно-кишечного тракта и может возникать задолго до появления рвоты. Антиперистальтические волны возникают в дистальных отделах пищеварительного тракта (даже в подвздошной кишке), они распространяются по кишке со скоростью 2–3 см/сек и могут возвращать кишечное содержимое в двенадцатиперстную кишку и желудок за 3–5 мин. При сильном растяжении стенки верхних отделов пищеварительного тракта (особенно двенадцатиперстной кишки) возникают резкие сокращения мускулатуры желудка, брюшной стенки, что приводит к выбрасыванию пищевых масс через пищевод.

**Адаптационно-компенсаторные системы пищеварительного тракта и их защитная роль в организме.** *Адаптация* является одним из фундаментальных свойств системы пищеварения — приспосабливаться к постоянно изменяющимся условиям ***внутренней*** (эндоэкология) и ***внешней*** (экзоэкология) среды. Эндоэкологическое состояние пищеварительного тракта характеризуется, во-первых, *физико-химическими показателями:* активностью ферментов, количеством пищеварительных соков, концентрацией электролитов, осмотическим и онкотическим давлением химуса. Во-вторых, *физическими показателями:* постоянным внутриполостным давлением в каждом отделе пищеварительного тракта, постоянным значением температуры и др. В-третьих, *биологическими показателями:* постоянным составом микрофлоры. Все функции отделов пищеварительного тракта скоординированы нервно-рефлекторными и гуморальными механизмами на взаимодействие в определенных эндоэкологических условиях. Изменение одного из этих показателей вызывает сдвиги секреции, моторики, всасывания, то есть функций желудочно-кишечного тракта, направленных на адаптацию к измененным эндоэкологическим условиям.

Направленность и развитие *адаптационно-компенсаторных перестроек* определяется состоянием органов пищеварительного тракта, эндокринного и нервного аппаратов их регуляции, интеграцией и состоянием систем, обеспечивающих их деятельность (освобождение от метаболитов, кровоснабжение и прочее. Координированная деятельность всех этих систем направлена на поддержание в организме питательных веществ в относительно малом интервале колебания значений, а в пределах этого интервала — на уровне адекватном внешним и внутренним воздействиям. Это достигается установлением равенства скорости всасывания веществ и скорости их утилизации и депонирования. Поскольку предельные возможности механизмов, обеспечивающих депонирование поступающих в кровь веществ ограничены, сохранение питательного гомеостазиса связано с ограничением скорости всасывания.

Желудочно-кишечному тракту присуща еще одна важная для организма функция — ***защитная***. Поскольку слизистая оболочка пищеварительного тракта является границей между внешней и внутренней средой организма, в процессе эволюции выработаны механизмы, защищающие его от негативных факторов внешней среды (рис.9.11). Часть этих механизмов ***предупреждает проникновение*** в организм чужеродных веществ, другая — ***осуществляет контроль*** за полнотой выполнения функций предупредительных механизмов и ликвидирует последствия возможного проникновения чужеродных веществ во внутреннюю среду организма. Бактерицидные свойства слюны, желудочного сока, желчи в значительной степени обеспечивают защиту организма от агрессии микроорганизмов. Антральный сфинктер желудка осуществляет механическую сепарацию пищи, пропуская в тонкий кишечник пищевые частицы определенного размера. Первичная иммунная нейтрализация антигенов происходит в пристеночном слое в процессе полостного гидролиза и на апикальной мембране энтероцитов. К элементам контрольных механизмов энтероцита относятся эндоплаз-

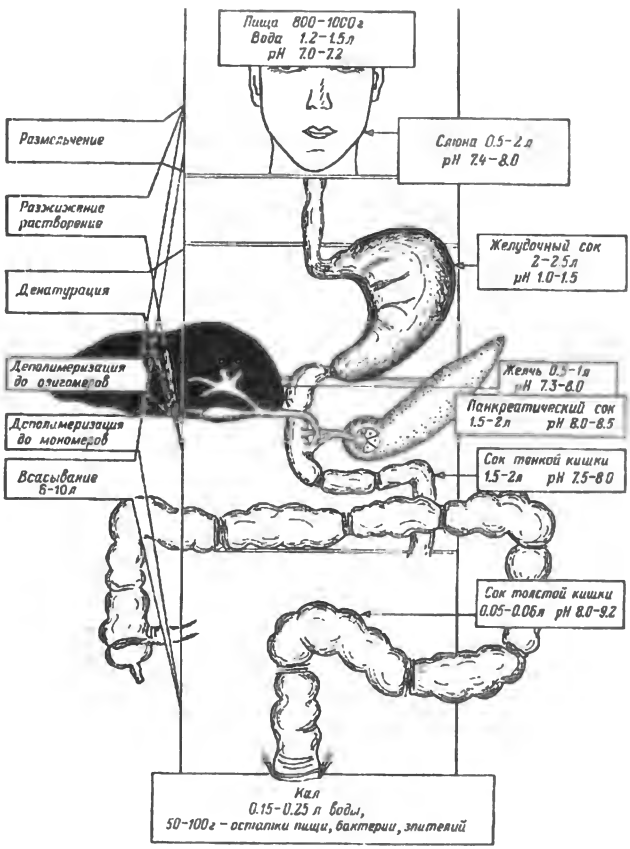



**Рис.9.11**. Роль различных отделов желудочно-кишечного тракта в процессах пищеварения.

матическая сеть, комплекс Гольджи, где часть пищевых веществ подвергается метаболическим превращениям, возможно, и детоксикации при участии цитохрома Р-450.

В межклеточном пространстве эпителия и в собственной пластинке слизистой оболочки тонкого кишечника находятся иммунокомпетентные клетки, которые реагируют не только на бактериальные и вирусные антигены, но и на химический состав химуса. Лимфоциты слизистой оболочки способны проявлять фагоцитарную активность, в ходе которой они поглощают хиломикроны, осуществляя постоянный контроль химического состава пищи не только в групповых лимфатических фоликулах, но и на уровне обычного эпителия.

В нейтрализации проникших во внутреннюю среду организма пищевых антигенов и токсических компонентов пищи принимают участие иммунная система организма, некишечные гидролитические ферменты и система тканевой детоксикации. К последней относятся: аппарат окислительного гидроксилирования и лизосомная система печени и почек.

Снижение уровня полостного гидролиза может сопровождаться увеличением всасывания в кровь фрагментов белковых молекул, которые обладают антигенной активностью. В раннем постнатальном периоде сниженный полостной гидролиз ведет к сохранению в активном состоянии иммуноглобулинов материнского молока, которые всосавшись, обеспечивают формирование у ребенка пассивного иммунитета.

Защитные функции желудочно-кишечного тракта включают *механическую* или *пассивную систему*, под которой подразумеваются: ограниченная проницаемость слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта для водорастворимых молекул, масса которых находится в пределах 300-500 и непроницаемость для полимеров; иммунная система, представленная групповыми лимфатическими фолликулами тонкого кишечника и лимфоидной тканью червеобразного отростка; гликокаликс как дополнительное звено, обеспечивающее эффективную сепарацию мелких молекул от крупных и тем снижающую поток антигенов и токсических продуктов; внутриклеточные пептидазы, как механизм защиты от физиологически активных пептидов; звездчатые ретикулоэндотелиоциты печени, которые осуществляют поглощение токсических веществ.

В заключение следует подчеркнуть, что пищеварение — это сложный физиологический и биохимических процесс, конечной целью функций органов его осуществляюших является поддержание постоянства внутренней среды организма, постоянное пополнение крови питательными веществами, которые расходуются клетками организма в процессе жизнедеятельности каждой из них.

Сумма процессов, обеспечивающих ассимиляцию питательных веществ от момента поступления пищи в пищеварительный тракт, деполимеризации ее составных частей до мономеров, которые всасываются из кишечника в кровь и лимфу, транспорт этих мономеров к тканям и включение их в метаболизм, является непрерывно или периодически движущейся транспортной системой, что позволяет называть ее *"пищеварительно-транспортным конвеером"*.

# Глава 10. Обмен веществ и энергии. Питание.

*Обмен веществ и энергии* — это совокупность физических, химических и физиологических процессов превращения веществ и энергии в организме человека и обмен веществами и энергией между организмом и окружающей средой. Непрерывно идущий между организмом и окружающей средой обмен веществ и энергией является одним из наиболее существенных признаков жизни.

Для поддержания процессов жизнедеятельности обмен веществ и энергии обеспечивает *пластические* и *энергетические* потребности организма. Это достигается за счет извлечения энергии из поступающих в организм питательных веществ и преобразования ее в формы *макроэргических* (АТФ и другие молекулы) и *восстановленных* (НАДФ · Н — никотин-амид-адениндинуклеотидфосфат) соединений. Их энергия используется для синтеза белков, нуклеиновых кислот, липидов, а также компонентов клеточных мембран и органелл клетки, для выполнения механической, химической, осмотической и электрической работ, транспорта ионов. В ходе обмена веществ в организм доставляются пластические вещества, необходимые для биосинтеза, построения и обновления биологических структур.

В обмене веществ (*метаболизме*) и энергии выделяют два взаимосвязанных, но разнонаправленных процесса: анаболизм, основу которого составляют процессы ассимиляции, и катаболизм, в основе которого лежат процессы диссимиляции.

*Анаболизм* — это совокупность процессов биосинтеза органических веществ, компонентов клетки и других структур органов и тканей. Анаболизм обеспечивает рост, развитие, обновление биологических структур, а также непрерывный ресинтез макроэргов и накопление энергетических субстратов.

*Катаболизм* — это совокупность процессов расщепления сложных молекул, компонентов клеток, органов и тканей до простых веществ, с использованием части из них в качестве предшественников биосинтеза, и до конечных продуктов распада с образованием макроэргических и восстановленных соединений. Взаимная связь основных функциональных элементов метаболизма представлена на рис. 10.1.

На схеме видно, что взаимосвязь процессов катаболизма и анаболизма основывается на единстве биохимических превращений, обеспечивающих энергией все процессы жизнедеятельности и постоянное обновление тканей организма. Движущей силой жизнедеятельности служит катаболизм. Сопряжение анаболических и ката-

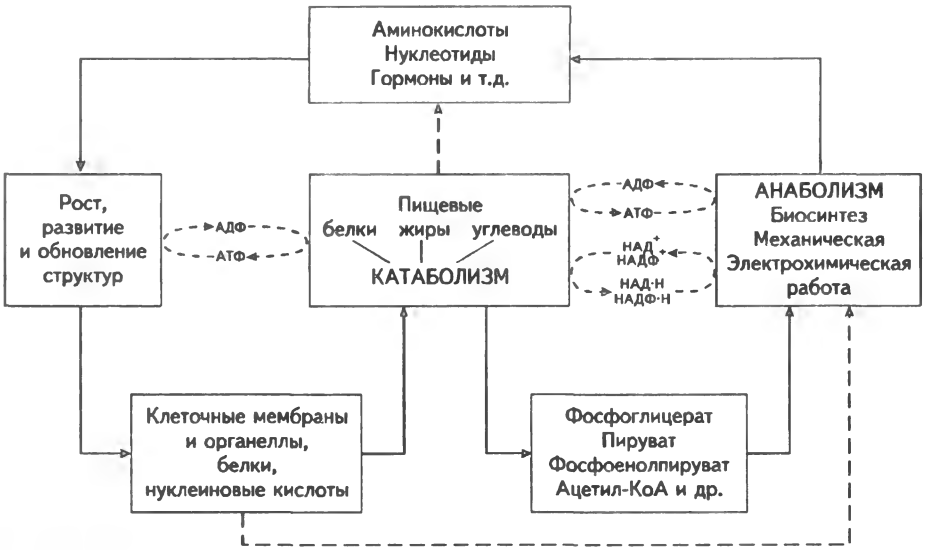



**Рис.10.1.** Схема основных функциональных блоков метаболизма клетки (пояснения в тексте)

болических процессов могут осуществлять различные вещества, но главную роль играют АТФ, НАДФ·Н. В отличие от других посредников метаболических превращений АТФ циклически рефосфорилируется, а НАДФ·Н — восстанавливается.

Обеспечение энергией процессов жизнедеятельности осуществляется за счет *анаэробного* и *аэробного* катаболизма поступающих в организм с пищей белков, жиров и углеводов. В ходе анаэробного сбраживания глюкозы (гликолиза) или ее резервного субстрата гликогена (гликогенолиза) превращение 1 моля глюкозы в 2 моля лактата приводит к образованию 2 молей АТФ. Энергии, образующейся в ходе анаэробного обмена, недостаточно для осуществления процессов жизнедеятельности животных организмов. За счет анаэробного гликолиза могут удовлетворяться лишь ограниченные кратковременные энергетические потребности клетки. Известно, например, что зрелый эритроцит млекопитающих полностью удовлетворяет свои энергетические нужды за счет гликолиза.

В организме животных и человека в процессе аэробного обмена почти все органические вещества, в том числе продукты анаэробного обмена, полностью распадаются до $CO_2$ и $H_2O$. Общее количество молекул АТФ, образующихся при полном окислении 1 моля глюкозы до $CO_2$ и $H_2O$, составляет 25,5 молей. При полном окислении молекулы жиров образуется большее количество молей АТФ, чем при окислении молекулы углеводов. Так при полном окислении 1 моля пальмитиновой кислоты образуется 91,8 молей АТФ. Количество молей АТФ, образующихся при полном окислении аминокислот и углеводов, примерно одинаково. АТФ играет в организме

роль внутренней "энергетической валюты", переносчика и аккумулятора химической энергии.

Основным источником энергии восстановления для реакции биосинтеза жирных кислот, холестерина, аминокислот, стероидных гормонов, предшественников синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот является НАДФ · Н. Образование этого вещества осуществляется в цитоплазме клетки в процессе фосфоглюконатного пути катаболизма глюкозы. При таком расщеплении 1 моля глюкозы образуется 12 молей НАДФ · Н.

Процессы анаболизма и катаболизма находятся в организме в состоянии динамического равновесия или превалирования одного из них. Преобладание анаболических процессов над катаболическими приводит к росту, накоплению массы тканей, а преобладание катаболических процессов ведет к частичному разрушению тканевых структур, выделению энергии. Состояние равновесного или неравновесного соотношения анаболизма и катаболизма зависит от возраста (преобладание анаболизма в детском возрасте, равновесие у взрослых, преобладание катаболизма в старческом возрасте), состояния здоровья, выполняемой организмом физической или психоэмоциональной нагрузки.

## 10.1. Роль обмена веществ в обеспечении пластических потребностей организма.

Потребность организма в пластических веществах может быть удовлетворена тем минимальным уровнем их потребления с пищей, который будет уравновешивать потери структурных белков, липидов и углеводов при поддержании энергетического баланса. Эти потребности индивидуальны и зависят от таких факторов, как возраст человека, состояние здоровья, интенсивность и вид труда.

Человек получает из окружающей среды в составе пищевых продуктов заключенные в них энергию и пластические вещества, минеральные ионы и витамины.

**Белки.** Потребность в *белке* определяется минимальным количеством пищевого белка, который будет уравновешивать потери организмом азота, при сохранении энергетического баланса. Белки находятся в состоянии непрерывного обмена и обновления. В организме здорового взрослого человека количество распавшегося за сутки белка равно количеству вновь синтезированного. Животные существа могут усваивать азот только в составе аминокислот, поступающих в организм с белками пищи. Десять аминокислот из 20 (валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, триптофан, треонин, фенилаланин, аргинин и гистидин) в случае их недостаточного поступления с пищей не может быть синтезирована в организме. Эти аминокислоты называют *незаменимыми*. Другие десять аминокислот (заменимые) не менее важны для жизнедеятельности, чем незаменимые, но в случае недостаточного поступления с пищей заменимых аминокислот они могут синтезироваться в организме. Важным фак-

тором обмена белков организма является повторное использование (*реутилизация*) аминокислот, образовавшихся при распаде одних белковых молекул, для синтеза других.

Из аминокислот, источниками которых являются белки пищи, и аминокислот, образующихся в организме, синтезируются свойственные ему белковые молекулы,пептидные гормоны, коэнзимы. В этом заключается ***пластическая*** роль белков пищи.

Скорость распада и обновления белков организма различна. Полупериод распада гормонов пептидной природы составляет минуты или часы, белков плазмы крови и печени около 10 суток, белков мышц около 180 суток. В среднем белки организма человека обновляются за 80 суток. О суммарном количестве белка, подвергшегося распаду за сутки, судят по количеству азота, выводимого из организма человека. В белке содержится около 16% азота или в 100 г белка — 16 г азота. Таким образом, выделение организмом 1 г азота соответствует распаду 6,25 г белка. За сутки из организма взрослого человека выделяется около 3,7 г азота. Из этих данных следует, что масса белка, подвергшегося за сутки полному разрушению составляет 3,7 х 6,25 = 23 г или 0,028–0,075 г азота на 1 кг массы тела в сутки (коэффициент изнашивания по Рубнеру).

Если количество азота, поступающего в организм с пищей, равно количеству азота выводимого из организма, принято считать, что организм находится в состоянии азотистого равновесия. В случаях, когда в организм поступает азота больше, чем его выделяется, говорят о ***положительном азотистом балансе*** (задержка, ретенция азота). Такие состояния бывают при увеличении массы мышечной ткани, в период роста организма, беременности, выздоровления после тяжелого истощающего заболевания.

Состояние, при котором количество выводимого из организма азота превышает его поступление в организм, называют ***отрицательным азотистым балансом***. Оно имеет место при питании неполноценными белками, когда в организм не поступают какие–либо из незаменимых аминокислот, при белковом голодании или при полном голодании.

Белки, использующиеся в организме в первую очередь в качестве пластических веществ, в процессе их разрушения освобождают энергию для синтеза АТФ и образования тепла.

Консультативным совещанием экспертов Всемирной организации здравоохранения рекомендуется потребление белка не менее 0.75 г/кг/ сутки или для взрослого здорового человека массой 70 кг не менее 52,5 г легкоусвояемого полноценного белка в сутки.

**Липиды.** *Липиды* организма человека — это, главным образом, нейтральные сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот — триглицериды, фосфолипиды и стерины. Высшие жирные кислоты, входящие в состав сложных липидных молекул в виде углеводородных радикалов, бывают насыщенными и ненасыщенными, содержащими одну и более двойных связей. Липиды играют в организме энергетическую и пластическую роль. По сравнению с молекулами углеводов и белков молекула липидов является более

восстановленной. Поэтому при окислении липидов в организме образуется больше молекул АТФ и тепла. За счет окисления жиров обеспечивается около 50% потребности в энергии взрослого организма. В отличие от белков, которые не образуют специальных запасных форм, служащих источником энергии, запасы нейтральных жиров–триглицеридов в жировых депо человека в среднем составляют 10–20% массы его тела. Из них около половины локализуется в подкожной жировой клетчатке. Кроме того, значительные запасы нейтрального жира откладываются в большом сальнике, околопочечной клетчатке, в области гениталий и между мышцами. Жиры, откладываясь в жировых депо, служат долгосрочным резервом питания организма.

Жиры являются источником образования эндогенной воды. При окислении 100 г нейтрального жира в организме образуется около 107 г воды.

Если основную роль в удовлетворении энергетических потребностей организма играют нейтральные молекулы жира — триглицериды, то пластическая функция липидов в организме осуществляется, главным образом, фосфолипидами, холестерином, жирными кислотами. Эти липидные молекулы выполняют функции структурных компонентов клеточных мембран, липопротеидов, являются предшественниками синтеза стероидных гормонов, желчных кислот и простагландинов.

**Клеточные липиды.** В состав *клеточных липидов* входят фосфолипиды и холестерин, являющиеся необходимыми структурными компонентами поверхностной и внутриклеточных мембран. Триглицериды откладываются в клетках в виде жировых капель, формируя жировые депо. Последние являются не инертной массой, а активной динамической тканью, в которой запасенные жиры подвергаются постоянному расщеплению и ресинтезу. При действии на организм холода, в состоянии голода, при физической или психоэмоциональной нагрузке происходит интенсивное расщепление (*липолиз*) запасенных триглицеридов. Образующиеся при этом неэстерифицированные жирные кислоты используются в организме как энергодающие или как пластические вещества, необходимые для синтеза сложных липидных молекул. В условиях покоя после приема пищи происходит ресинтез и отложение нейтральных липидов в подкожной жировой клетчатке, брюшной полости, мышцах.

**Бурый жир.** В межлопаточной области, вдоль крупных сосудов грудной и брюшной полостей, в затылочной области шеи находится жировая ткань бурого вида. Такой оттенок ей придают более многочисленные, в сравнении с белой жировой тканью, окончания симпатических нервных волокон, а также многочисленные митохондрии, содержащиеся в клетках этой ткани. Масса *бурой жировой ткани* достигает у взрослого 0,1 % массы тела. У детей содержание бурого жира больше, чем у взрослых. В митохондриях жировых клеток имеется полипептид молекулярной массой 32000, способный разобщать идущие здесь процессы окисления и образования АТФ. Ре-

зультатом такого разобщения является образование в бурой жировой ткани в ходе метаболизма жира значительно большего количества тепла, чем в белой жировой ткани. Бурая жировая ткань играет роль не только в теплопродукции, но и в поддержании на относительно постоянном уровне массы тела.

**Липиды плазмы крови.** Липидные молекулы, обладая гидрофобными свойствами, не могут растворяться в водной среде или образовывать молекулярную взвесь. Попадая в значительных количествах в кровь при переломе крупных трубчатых костей или при переливании неустойчивых жировых эмульсий они формируют липидные капельки и могут вызвать закупорку сосудов — ***жировую эмболию***. В естественных условиях в эпителиальных клетках тонкого кишечника и клетках печени из белковых молекул — апопротеинов, фосфолипидов, холестерина, эфиров холестерина и триглицеридов формируются транспортные частицы, называемые ***липопротеидами***. Общий план строения этих частиц одинаков. Их поверхность представлена белковыми и фосфолипидными молекулами, а также холестерином, которые за счет полярных химических групп и радикалов формируют полярную, гидрофильную поверхность липопротеидной частицы. Это позволяет последним образовывать устойчивую взвесь в плазме крови. Внутренняя часть, ядро липопротеидной частицы, формируется за счет гидрофобных, нейтральных липидных молекул — триглицеридов и эфиров холестерина. В зависимости от типа апопротеина и соотношения в липопротеидной частице различных молекулярных липидов липопротеиды имеют неодинаковую молекулярную массу и размеры. По показателям молекулярной массы, размеров и плотности липопротеиды крови подразделяют на классы: хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности.

Липидные молекулы, всосавшиеся из кишечника, упаковываются в эпителиоцитах в транспортные частицы экзогенных липидов, главным образом, в ***хиломикроны***. Хиломикроны через лимфатические сосуды и протоки поступают в кровоток. Под действием липопротеидлипазы эндотелия капилляров главный компонент хиломикронов — нейтральные триглицериды — расщепляются до глицерина и свободных жирных кислот. Часть жирных кислот может связываться с альбумином, а глицерин и свободные жирные кислоты поступают в жировые клетки и реэстерифицируются в триглицериды. Остатки хиломикронов крови захватываются гепатоцитами, подвергаются эндоцитозу и разрушаются в лизосомах.

В печени формируются липопротеиды для транспорта синтезированных в ней липидных молекул. Это липопротеиды ***очень низкой*** и липопротеиды ***низкой плотности***, которые транспортируют из печени к другим тканям триглицериды, холестерин. Липопротеиды низкой плотности "захватываются" из крови клетками тканей с помощью липопротеидных рецепторов, эндоцитируются, высвобождают для нужд клеток холестерин и разрушаются в лизосомах. В случае избыточного накопления в крови липопротеидов низкой плотности,

они "захватываются" также макрофагами и другими клетками мононуклеарной фагоцитарной системы. Эти клетки, накапливая метаболически низкоактивные эфиры холестерина, превращаются в "пенистые клетки", которые являются одним из компонентов атеросклеротических бляшек интимы сосудов.

Липопротеиды ***высокой плотности*** транспортируют избыточный холестерин и его эфиры из тканей в печень, где они превращаются в желчные кислоты, в составе которых выводятся из организма. Кроме того, эфиры холестерина липопротеидов высокой плотности используются для синтеза стероидных гормонов в надпочечниках.

Как простые, так и сложные липидные молекулы могут синтезироваться в организме. Исключением являются полиненасыщенные линолевая, линоленовая и арахидоновая жирные кислоты, синтез которых в организме не осуществляется, и они должны поступать с пищей. Эти кислоты, получившие название ***незаменимых***, входят в состав молекул фосфолипидов. Из арахидоновой кислоты, отщепляемой от молекулы мембранных фосфолипидов, образуются простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены. Отсутствие в пищевых продуктах или недостаточное поступление в организм незаменимых жирных кислот приводит к задержке роста, нарушению функции почек, заболеваниям кожи, бесплодию.

**Углеводы.** Организм человека получает ***углеводы***, главным образом в виде растительного полисахарида крахмала и в небольшом количестве в виде животного полисахарида гликогена. В желудочно-кишечном тракте осуществляется их расщепление до уровня моносахаридов (глюкозы, фруктозы, лактозы, галактозы). Моносахариды, основным из которых является ***глюкоза***, всасываются в кровь и через воротную вену поступает в печеночные клетки. Здесь фруктоза и галактоза превращается в глюкозу. Внутриклеточная концентрация глюкозы в гепатоцитах близка к ее концентрации в крови. При избыточном поступлении в печень глюкозы она фосфорилируется и превращается в резервную форму ее хранения — ***гликоген***. Количество гликогена может составлять у взрослого человека 150–200 г. В случае ограничения потребления пищи или по мере снижения уровня глюкозы в крови происходит расщепление гликогена и поступление глюкозы в кровь.

Такой же процесс перехода глюкозы в результате ее обратной диффузии по градиенту концентрации происходит, когда ее концентрация в клетке повышается за счет глюконеогенеза — синтеза глюкозы из лактата или аминокислот. В течение первых 12 и более часов после приема пищи поддержание концентрации глюкозы в крови и обеспечение потребности организма в углеводах реализуются за счет распада гликогена в печени. Вслед за истощением запасов гликогена усиливается синтез ферментов, обеспечивающих реакции глюконеогенеза.

Организм человека нуждается только в одном из производных углеводов — аскорбиновой кислоте (витамине С), которая не может синтезироваться в организме человека и других приматов.

Глюкоза, являющаяся источником энергии для процессов жизнедеятельности и, в частности, главным источником энергии для клеток мозга, выполняет в организме пластические функции. Так, в ходе ее окисления образуются промежуточные продукты — пентозы, которые входят в состав нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Глюкоза необходима для синтеза некоторых аминокислот, синтеза и окисления липидов, полисахаридов.

**Обмен воды и минеральных веществ.** Содержание воды в организме взрослого человека составляет в среднем (73,2±3)% безжировой массы тела и варьирует от 10-процентного содержания в жировой ткани до 83% в почках и крови. Водный баланс в организме поддерживается за счет равенства объемов потерь воды и ее поступления в организм. Суточная потребность в воде колеблется, в зависимости от условий, от 21 до 43 мл/кг (в среднем 2400 мл) и удовлетворяется за счет поступления воды при питье (~1200 мл), с пищей (~900 мл) и образующейся в организме в ходе обменных процессов эндогенной воды (~300 мл). Такое же количество воды выводится: в составе мочи (~1400 мл), кала (~100 мл), посредством испарения с поверхности кожи и дыхательных путей (~900 мл). Минимальная суточная потребность в воде составляет около 1700 мл.

Потребность организма в воде зависит от характера питания. При питании преимущественно углеводной, жировой пищей и при небольшом поступлении в организм NaCl эти потребности меньше. Пища, богатая белками, а также повышенный прием соли, обусловливают большую потребность в воде, которая необходима для экскреции с большим объемом мочи осмотически активных веществ: мочевины и минеральных ионов.

Недостаточное поступление в организм воды или ее избыточная потеря приводят к *дегидратации*. Это сопровождается сгущением крови, ухудшением ее реологических свойств и нарушением гемодинамики. Недостаток в организме воды в объеме 20% массы тела ведет к летальному исходу. Избыточное поступление воды в организм или снижение ее объемов, выводимых из организма, приводит к *водной интоксикации*. Во внеклеточной жидкости осмотическая концентрация становится ниже, чем внутри клеток, они поглощают воду и набухают. В результате повышенной чувствительности нервных клеток и нервных центров к уменьшению осмолярности водная интоксикация может сопровождаться мышечными судорогами.

Обмен воды и минеральных ионов в организме тесно взаимосвязаны и взаимозависимы. Это обусловлено прежде всего необходимостью поддержания осмотического давления на относительно постоянном уровне во внутренней среде организма и в клетках, а также значением сил осмоса для обмена и выведения из организма как воды, так и минеральных ионов. Для поддержания осмотического давления важна концентрация всех растворенных в воде минеральных и органических ионов.

Осуществление ряда физиологических процессов, как, например, возбуждения, синаптической передачи, сокращения мышцы невозмож-

но без поддержания в клетке и во внеклеточной среде определенной концентрации $Na^+$, $K^+$, $Ca^{++}$ и других минеральных ионов. Поскольку их синтез в организме не осуществляется, все они должны поступать в организм с пищей и питьем. Данные о физиологической роли, суточной потребности и пищевых источниках минеральных ионов приведены в таблице 10.1. В этой же таблице представлены сведения о микроэлементах. К ним относят ту часть минеральных ионов, которые выполняют в организме ряд перечисленных в таблице функций, но суточная потребность в этих веществах невелика.

**Таблица 10.1** Физиологическая роль, суточная потребность организма и источник поступления важнейших минеральных ионов и микроэлементов.

| Элемент | Физиологическая роль, суточная потребность | Источник |
|---|---|---|
| Натрий | Содержится в больших количествах во внеклеточной жидкости и плазме крови Играет важнейшую роль: в процессах возбуждения, определении величины осмотического давления, распределении и выведении воды из организма; участвует в функции бикарбонатной буферной системы. Суточная потребность 2-3 г, а в виде NaCl - 5 г. | Поваренная соль, в составе растительной и животной пищи, в жидкостях, потребляемых при питье. |
| Кальций | Один из наиболее важных минеральных элементов организма. Выполняет функцию структурного компонента в тканях зубов и костей. В этих тканях содержится около 99% от общего количества $Ca^{++}$ в организме. Необходим для осуществления процессов свертывания крови, возбуждения клеток, синаптической передачи, сокращения мышц, вторичный посредник в регуляции внутриклеточного метаболизма и др. Суточная потребность 0,8 г | Молоко и молочные продукты, овощи, зеленые листья |
| Калий | Содержится преимущественно внутри клеток, а также в жидкостях внутренней среды. Играет важную роль в процессах реполяризации после возбуждения в нервных волокнах, сокращении мышц, в том числе миокарда. Суточная потребность 2-3 г. | Потребность при нормальном питании удовлетворяется за счет пищевого калия Наиболее богаты калием овощи, мясо, сухофрукты, орехи. |
| Хлор | Содержится как во внеклеточной, так и во внутриклеточной жидкости Играет роль в процессах возбуждения и торможения, в синаптической передаче, образовании соляной кислоты желудочного сока. Суточная потребность 3-5 г | Поваренная соль, в составе растительной и животной пищи; в жидкостях, потребляемых при питье. |
| Фосфор | Около 80% в виде минеральных веществ содержится в костях и зубах В составе фосфолипидов входит в структуру клеточных мембран, липопротеидов. В составе АТФ и ее производных играет большую роль в метаболизме, осуществлении важнейших физиологических процессов. Суточная потребность около 0,7-0,8 г | Пищевые продукты, в особенности молоко, мясо, рыба, яйца, орехи, злаки |
| Железо | Около 66% содержится в гемоглобине крови. Содержится в скелетных мышцах, печени, селезенке, костном мозге, в составе ферментов. Основная функция — связывание кислорода. Суточная потребность 10-15 мг | Пищевые продукты, в особенности мясо, печень, свежая рыба, яйца, сухофрукты, орехи |

**Таблица 10.1** (продолжение)

| Элемент | Физиологическая роль, суточная потребность | Источник |
|---|---|---|
| Йод | Важнейший компонент гормонов и предшественников гормонов щитовидной железы. Суточная потребность 0,15-0,3 мг | Йодированная поваренная соль, морепродукты, рыбий жир, овощи, выращенные на обогащенных йодом почвах. |
| Медь | Содержится в печени, селезенке. Играет роль в процессах всасывания железа, образовании гемоглобина, пигментации. Суточная потребность 2-5 мг | Пищевые продукты, в особенности яйца, печень, почки, рыба, шпинат, сухие овощи, виноград. |
| Фтор | Содержится в зубных тканях и необходим для сохранения их целостности. Суточная потребность 1 мг. При пятикратной передозировке токсичен. | Пищевые продукты, фторированная NaCl, фторированные зубные пасты и растворы. |
| Магний | Содержится в костной ткани, необходим для ее образования, а также для нормального осуществления функции мышечной и нервной тканей. Необходим для многих коферментов. Суточная потребность 250-350 мг | Мясо, молоко, целые зерна. |
| Сера | Входит в состав аминокислот, белков (инсулин) и витаминов ($B_1$, H), суточная потребность предположительно равна 1 г | Пищевые продукты, в особенности мясо, печень, рыба, яйца. |
| Цинк | Важный компонент ряда ферментов. Необходим для нормального роста. Суточная потребность 10-15 мг | Пищевые продукты: крабы, мясо, бобы, яичный желток. |
| Кобальт | Входит в состав витамина $B_{12}$ и необходим для нормального осуществления эритропоэза. Суточная потребность точно не известна, предположительно 100-200 мкг | Печень. |

**Витамины.** Термин *витамины* используется для характеристики группы разнородных по химической природе веществ, не синтезируемых или синтезируемых в недостаточных количествах в организме, но необходимых для нормального осуществления обмена веществ, роста, развития организма и поддержания здоровья. Эти вещества не являются непосредственными источниками энергии и не выполняют пластических функций. Витамины являются составными компонентами ферментных систем и играют роль *катализаторов* в обменных процессах. Сведения об источниках витаминов, их суточной потребности для взрослого человека и значении в осуществлении физиологических функций приведены в таблице 10.2.

Основными источниками *водорастворимых* витаминов (группа B, витамин C) являются, как правило, продукты питания растительного происхождения и в меньшей мере продукты питания животного происхождения. Эти витамины легко всасываются из желудочно-кишечного тракта в кровь и лимфу.

**Таблица 10.2** Краткие сведения о витаминах

| Витамин | Суточная потребность взрослого человека | Основные источники | Физиологическая роль | Признаки недостаточности |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| **А*** (ретинол) | А1 — 0,9 мг<br>$\beta$-каротин — 1,8 мг | Животные жиры, мясо, рыба, яйца, молоко | Необходим для синтеза зрительного пигмента родопсина; оказывает влияние на процессы роста, развития и размножения | Нарушаются функции сумеречного зрения; роста, размножения, пролиферации и ороговения эпителия. Нарушается состояние роговицы глаз (ксерофтальмия и кератомаляция). |
| **Д**** (кальциферол) | 2,5 мкг | Печень и мясо млекопитающих, печень рыб, яйца | Необходим для всасывания из кишечника ионов кальция и для обмена в организме кальция и фосфора | Недостаточное поступление в детском возрасте приводит к развитию рахита, что проявляется нарушением окостенения и роста костей, их декальцификацией и остеомаляцией. |
| **РР**** (никотиновая кислота) | 150 мг | Мясо, печень, почки, рыба, дрожжи | Участвует в процессах клеточного дыхания (переносе водорода и электронов); регуляции секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта и печени | Воспаление кожи (пеллагра), расстройства желудочно-кишечного тракта (понос). |
| **К** | до 1 мг | Зеленые листья овощей, печень. Синтезируется микрофлорой кишечника | Участвует в синтезе факторов свертывания крови, протромбина и др. | Замедление свертывания крови, спонтанные кровотечения. |
| **Е** (токоферолы) | 10-12 мг и дополнительно 0,6 на 1 г ненасыщенных жирных кислот | Растительные масла, зеленые листья овощей, яйца | Антиоксидант | Четко определенных симптомов недостаточности у человека не описано |

* — проявления передозировки: головные боли, эйфория, анемия, изменения со стороны кожи, слизистых, костной ткани;

** — проявления передозировки: нарушения функций ЦНС и почек; вымывание $Ca^{++}$ из костей и повышение его уровня в крови.

**Таблица 10.2** (продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **C** (аскорбиновая кислота) | 50-100 мг | Свежие фрукты и растения (особенно шиповник, черная смородина, цитрусовые) | Участвует в гидроксилировании, образовании коллагена, включении железа в ферритин. Повышает устойчивость организма к инфекциям | Развивается цинга, проявлением которой являются кровоточивость десен, мелкие кровоизлияния в коже, поражение стенок кровеносных сосудов и др. |
| **$B_1$** (тиамин) | 1,4-2,4 мг | Целые зерна, бобы, печень, почки, отруби, дрожжи | Участвует в энергетическом обмене, принимая участие в декарбоксилировании (кофермент пируваткарбоксилазы) | Развивается заболевание бери-бери, сопровождающееся полиневритом, нарушением сердечной деятельности и функций желудочно-кишечного тракта |
| **$B_2$** (рибофлавин) | 2-3 мг | Зерновые бобы, печень, молоко, дрожжи, яйца | Входит в состав дыхательных флавиновых ферментов. Осуществляет перенос водорода и электронов | Поражение глаз, светобоязнь; поражение слизистой полости рта, глоссит. |
| **$B_3$** (пантотеновая кислота) | 10 мг | Зерновые, бобы, картофель, печень, яйца, рыба | Перенос ацетильной группы (КоА) при синтезе жирных кислот, стероидов и других соединений | Общая слабость, головокружение, нейромоторные нарушения, дерматиты, поражения слизистых оболочек. |
| **$B_6$** (пиридоксин) | 1,5-3 мг | Зерно, бобы, мясо, печень, дрожжи, рыба. Синтезируется микрофлорой кишечника | Кофермент таких ферментных систем как трансаминазы, декарбоксилазы, дегидратазы, десульфогидразы. Играет важную роль в обмене аминокислот, белков и жиров, а также в процессах кроветворения. | Повышенная раздражительность, судороги, гипохромная анемия |
| **$B_{12}$** (цианкобаламин) | 2 мкг | Печень, синтезируется микроорганизмами | Компонент ферментов метаболизма нуклеиновых кислот и метилирования. Необходим для гемопоэза | Злокачественная, пернициозная анемия |

**Таблица 10.2** (продолжение)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| **Фолиевая кислота** | 400 мг | Зеленые листья овощей, мясо, печень, молоко, дрожжи; синтезируется микроорганизмами | Необходима для синтеза пуринов и метионина и метаболизма одноуглеродных фрагментов молекул. Стимулирует процессы кроветворения. | |
| **H** (биотин) | 150-200 мкг | Молоко, яичный желток, печень, синтезируется микроорганизмами | Кофермент дезаминаз, карбоксилаз, карбоксилтрансфераз. осуществляет перенос $CO_2$ | Авитаминоз может развиваться при потреблении больших количеств сырого яичного белка (связывание витамина) и проявляется себорейным дерматитом. |

Основными источниками ***жирорастворимых*** витаминов (витамины А, Д, Е и К) являются продукты животного происхождения. Для удовлетворения потребностей организма в витаминах имеет значение не только достаточное содержание в пищевом рационе богатых витаминами продуктов растительного и животного происхождения, но и нормальное осуществление процессов пищеварения и всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте. Так при нарушениях пищеварения в тонком кишечнике, связанных с недостаточным поступлением в 12-перстную кишку желчи или панкреатической липазы, может наблюдаться недостаточное всасывание из желудочно-кишечного тракта витаминов при их нормальном содержании в пище.

Витамины в продуктах питания могут содержаться в активной или неактивной форме (***провитамины***). Активация провитаминов происходит после их поступления в организм.

Важным источником образования и поступления в организм витаминов (К, $B_6$) является микрофлора кишечника.

Длительное голодание, питание пищевыми продуктами, не содержащими или содержащими малое количество витаминов, употребление в пищу продуктов после их длительного хранения или неправильной переработки, нарушение пищеварительных функций могут приводить к недостаточному поступлению витаминов в организм (***гиповитаминозу***). Гиповитаминоз или полное прекращение поступления витамина в организм (***авитаминоз***) приводят к неспецифическим изменениям (снижение умственной и физической работоспособности), так и к специфическим изменениям в организме, характерным для гипо- и авитаминоза конкретного витамина (табл.10.2).

Избыточное поступление в организм витаминов может приводить к *гипервитаминозу*. При поступлении водорастворимых витаминов в дозах, превышающих суточную потребность, эти вещества могут быстро выводиться из организма. При этом каких-либо признаков гипервитаминоза не отмечается. Однако, установлено, что потребление больших количеств витамина $B_6$ может сопровождаться нарушением функции периферической нервной системы. Гипервитаминоз К сопровождается нарушением функции желудочно-кишечного тракта и анемией. Изменения в организме, наблюдаемые при гипервитаминозах А, Д, РР приведены в таблице 10.2.

## 10.2. Роль обмена веществ в обеспечении энергетических потребностей организма.

Потребность организма в *энергии* характеризуется таким уровнем ее потребления с пищей, при котором на фоне неизменной массы тела, физической активности и соответствующих скоростях роста и обновления организма достигается *энергетический баланс* поступления и расхода энергии. Живые организмы получают энергию в виде потенциальной энергии питательных веществ. Эта энергия аккумулирована в химических связях молекул жиров, белков и углеводов, которые в процессе катаболизма преобразуются в конечные продукты обмена с более низким содержанием энергии. Высвобождающаяся в процессе биологического окисления энергия используется, прежде всего, для синтеза АТФ, которая как универсальный источник энергии, необходима в организме для последующего осуществления механической работы, химического синтеза и обновления структур, транспорта веществ, осмотической и электрической работы. (см.рис.10.2). Количество синтезированных молей АТФ на моль окисленного субстрата зависит от его вида и от величины *коэффициента фосфорилирования*. Этот коэффициент, обозначаемый как Р/О, равен количеству синтезированных молекул АТФ в расчете на один атом кислорода, потребленный при окислении восстановленных органических соединений в процессе дыхания. При переносе каждой пары электронов по дыхательной цепи от НАД·Н до $O_2$ величина Р/О = 2. Для субстратов, окисляемых ФАД·$H_2$ — зависимыми ферментами Р/О = 1,3. Эти соотношения Р/О отражают энергетические затраты клетки на синтез АТФ в митохондриях и транспорт макроэрга против химического градиента из митохондрий к местам потребления.

Таким образом, одна часть аккумулированной в химических связях молекул жиров, белков и углеводов энергии в процессе биологического окисления используется для синтеза АТФ, другая часть этой энергии превращается в теплоту. Эта теплота, выделяющаяся сразу же в процессе биологического окисления питательных веществ, получила название *первичной*. Какая часть энергии будет использована на синтез АТФ и будет вновь аккумулирована в ее химических макроэргических связях зависит от величины Р/О и эффективности сопряжения в митохондриях процессов дыхания и фосфорилирова-

ния. Разобщение дыхания и фосфорилирования под действием гормонов щитовидной железы, ненасыщенных жирных кислот, липопротеидов низкой плотности, динитрофенола ведет к уменьшению коэффициента Р/О, превращению в первичную теплоту большей, чем в условиях нормального сопряжения дыхания и фосфорилирования части энергии химических связей окисляемого вещества. При этом снижается коэффициент полезного действия синтеза АТФ, количество синтезированных молекул АТФ уменьшается.

Наиболее ярким примером преимущественного превращения энергии химических связей окисляемого жира в первичную теплоту, а не на синтез АТФ и получения быстрого калоригенного эффекта является разобщающее действие полипетида молекулярной массой 32000 в бурой жировой ткани.

В нормальных условиях при полном окислении 1 г смеси углеводов пищи выделяется 4 ккал тепла. В процессе окисления в организме 1 г углеводов синтезируется 0,13 моля АТФ. Если считать, что энергия пирофосфатной связи в АТФ равна 7 ккал/моль, то при окислении 1 г углеводов лишь 0,91 (0.13 х 7) ккал энергии будет запасено в организме в синтезированной АТФ. Остальные 3,09 ккал будут рассеяны в виде тепла (первичная теплота). Отсюда можно рассчитать коэффициент полезного действия синтеза АТФ и аккумулирования в ней энергии химических связей глюкозы.

$$\text{к. п. д.}\,\% = \frac{0,91}{4,0} \cdot 100 = 22,7\%$$

Из приведенного расчета видно, что только 22,7% энергии химических связей глюкозы в процессе ее биологического окисления используется на синтез АТФ и вновь запасается в виде химической макроэргической связи, 77,3% энергии химических связей глюкозы превращается в первичную теплоту и рассеивается в тканях.

Процессы использования энергии в тепло можно представить на схеме (рис.10.2). Из нее видно, что аккумулированная в АТФ энергия в последующем используется для осуществления в организме химических, транспортных, электрических процессов, производства механической работы и в конечном итоге тоже превращается в теплоту, получившую название ***вторичной***.

В названиях ***первичная*** и ***вторичная*** теплота отражено представление о двухступенчатости полного превращения всей энергии химических связей питательных веществ в тепло (первая ступень — образование первичной теплоты в процессе биологического окисления, вторая ступень — образование вторичной теплоты в процессе затраты энергии макроэргов на производство различных видов работы). Таким образом, если измерить все количество тепла, образовавшегося в организме за час или сутки, то это тепло станет мерой суммарной энергии химических связей питательных веществ, подвергшихся за время измерения биологическому окислению. По количеству образовавшегося в организме тепла можно судить о величине энергетических затрат, произведенных на осуществление процессов жизнедеятельности.

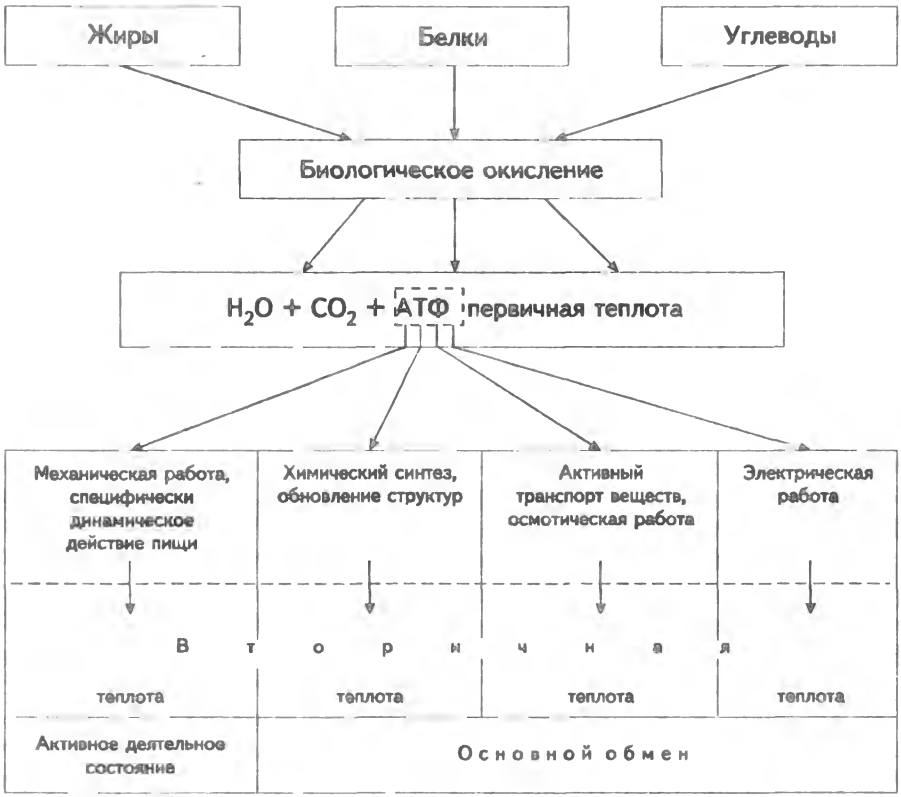



**Рис.10.2.** Схематическое представление взаимосвязи обмена веществ и энергии в организме

Основным источником энергии для осуществления в организме процессов жизнедеятельности является *биологическое окисление* питательных веществ. На это окисление расходуется кислород. Следовательно, измерив количество потребленного организмом кислорода за минуту, час, сутки, можно судить о величине энергозатрат организма за время измерения.

Между количеством потребленного за единицу времени организмом кислорода и количеством образовавшегося в нем за это же время тепла существует связь, выражающаяся через *калорический эквивалент кислорода* ($КЭО_2$). Под $КЭО_2$ понимают количество тепла, образующегося в организме при потреблении им 1 л кислорода.

**Способы оценки энергетических затрат организма.** *Прямая калориметрия* основана на измерении количества тепла, непосредственно рассеянного организмом в теплоизолированной камере. При прямой калориметрии достигается высокая точность оценки энергозатрат организма, однако, ввиду громоздкости и сложности способ используется только для специальных целей.

***Непрямая калориметрия*** — основана на измерении количества потребленного организмом кислорода и последующем расчете энергозатрат с использованием данных о величинах ***дыхательного коэффициента*** (ДК) и $КЭО_2$. Под дыхательным коэффициентом понимают отношение объема выделенного углекислого газа к объему поглощенного кислорода.

Сущность непрямой калориметрии видна на примере окисления глюкозы. Известно, что этот процесс описывается следующими превращениями: $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6CO_2 + 6H_2O + 675ккал$

При окислении 1 г глюкозы количество выделяющейся энергии составляет 675:180 (масса 1 моля глюкозы ) = 3,75ккал. На окисление 1 моля глюкозы затрачивается 6 молей $O_2$ или 134,4(6х22,4)л. Калорический эквивалент 1л $O_2$, использованного на окисление глюкозы, равен 675ккал:134,4л = 5,02ккал/л. Так как смесь углеводов пищевых продуктов имеет несколько более высокую, чем чистая глюкоза, энергетическую ценность, то при окислении их в организме $КЭО_2$ = 5,05ккал/л. Из приведенного уравнения реакции окисления глюкозы видно, что объем выделенного в процессе окисления углекислого газа равен объему затраченного кислорода. Следовательно, при окислении глюкозы

$$ДК = \frac{6CO_2}{6O_2} = 1$$

В случае окисления жиров, в которых на 1 атом углерода приходится меньше атомов кислорода, чем в углеводах и белках, величина ДК имеет значение 0,7. При окислении белковой, а также смешанной пищи величина ДК принимает промежуточное значение между 1,0 и 0,7. Поскольку в организме все питательные вещества одновременно подвергаются окислению, то определив величину ДК, можно условно судить о преимущественном окислении в организме того или иного вида питательных веществ. Так как для каждого питательного вещества характерна своя ***энергетическая ценность***, то по величине дыхательного коэффициента можно рассчитать значение калорического эквивалента кислорода. Величины этих значений представлены в табл.10.3.

**Таблица 10.3** Значение ДК и КЭ при оксилении в организме различных питательных веществ

| | Энергетическая ценность | $O_2$ | $CO_2$ | ДК | $КЭО_2$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | ккал/г | л/г | л/г | | ккал/л |
| Углеводы | 4,0 | 0,81 | 0,81 | 1,0 | 5,05 |
| Белки | 4,0 | 0,94 | 0,75 | 0,80 | 4,46 |
| Жиры | 9,0 | 1,96 | 1,39 | 0,70 | 4,69 |

В условиях интенсивной физической нагрузки и при состояниях, когда в организме имеет место накопление углекислоты, ДК может принимать значение > 1,0. В этих случаях по нему нельзя судить о природе окисляемых веществ.

## 10.3. Обмен веществ и энергии при различных уровнях функциональной активности организма.

**Основной обмен.** Под *основным обменом* (ОО) понимают минимальный уровень *энергозатрат*, необходимых для поддержания жизнедеятельности организма в условиях относительно полного физического и эмоционального покоя. В состоянии относительного покоя энергия затрачивается на осуществление функций нервной системы, постоянно идущий синтез веществ, работу ионных насосов, поддержание температуры тела, работу дыхательной мускулатуры гладких мышц, работу сердца и почек.

Энергозатраты организма возрастают при физической и умственной работе, психоэмоциональном напряжении, после приема пищи, при понижении температуры. Для того, чтобы исключить влияние перечисленных факторов на величину энергозатрат, определение ОО проводят в стандартных строго контролируемых условиях: утром, в положении лежа, при максимальном расслаблении мышц, в состоянии бодрствования, в условиях температурного комфорта (около 22°С), натощак (через 12–14 часов после приема пищи). Полученные в таких условиях величины ОО характеризуют исходный "*базальный*" уровень энергозатрат организма.

Для взрослого человека среднее значение величины ОО равно 1 ккал/кг/час. Отсюда для взрослого мужчины массой 70 кг величина энергозатрат ОО составляет около 1700 ккал/сутки, для женщин — около 1500 ккал/сутки. Энергетические затраты в расчете на 1 кг массы тела могут колебаться в больших пределах. Интенсивность основного обмена более тесно связана с размерам поверхности тела, что обусловлено прямой зависимостью величины отдачи тепла от площади поверхности тела. Еще в прошлом столетии немецкий физиолог М.Рубнер показал, что у теплокровных организмов, имеющих разные размеры тела, с 1 м$^2$ поверхности тела в окружающую среду рассеивается одинаковое количество тепла. На этом основании Рубнер сформулировал *закон поверхности тела*, согласно которому энергетические затраты теплокровного организма пропорциональны величине поверхности тела.

Величины ОО определяют методами прямой или непрямой калориметрии, а также рассчитывают по уравнениями с учетом пола, возраста, роста и массы тела (табл.10.4).

Величина ОО зависит от соотношения в организме процессов анаболизма и катаболизма. Преобладание в детском возрасте процессов анаболической направленности в обмене веществ над процессами катаболической направленности обусловливает более высо-

**Таблица 10.4** Уравнения для расчета величины ОО

| Пол | Возраст, лет | Уравнения для расчета ОО (ккал/сутки) |
|---|---|---|
| М | 10-18 | 16.6 мт + 77Р + 572 |
| Ж | | 7.4 мт + 482Р + 217 |
| М | 18-30 | 15.4 мт — 27Р + 717 |
| Ж | | 13.3 мт + 334Р + 35 |
| М | 30-60 | 11.3 мт + 16Р + 901 |
| Ж | | 8.7 мт — 25Р + 865 |
| М | 60 | 8.8 мт + 1128Р — 1071 |
| Ж | | 9.2 мт + 637Р — 302 |

мт — масса тела (кг), Р — рост (м)

кие значения величин ОО у детей (1,8 ккал/кг/ч и 1,3 ккал/кг/ч у детей 7 и 12 лет соответственно) по сравнению со взрослыми людьми (1 ккал/кг/ч), у которых уравновешены в состоянии здоровья процессы анаболизма и катаболизма.

Для каждой возрастной группы людей установлены и приняты в качестве стандартов величины ОО. Это дает возможности при необходимости измерить величину ОО у человека и сравнить полученные у него показатели с нормативными. Отклонение величины ОО от стандартной не более чем на ±10% считается в пределах нормы. Более резкие отклонения ОО могут служить диагностическими признаками таких состояний организма, как нарушение функции щитовидной железы; выздоровление после тяжелых и длительных заболеваний, сопровождающееся активацией метаболических процессов: интоксикация и шок, сопровождающиеся угнетением метаболизма.

**Энергетические затраты организма в условиях физической нагрузки.** Интенсивность обменных процессов в организме значительно возрастает в условиях *физической нагрузки*. Прямая зависимость величины энергозатрат от тяжести нагрузки позволяет использовать уровень энергозатрат в качестве одного из показателей интенсивности выполняемой работы (табл. 10.5). В качестве еще одного критерия для определения интенсивности физической работы, выполняемой организмом, может быть принята скорость потребления кислорода. Однако, этот показатель при тяжелой физической нагрузке не отражает точного расхода энергии, так как часть энергии организм получает за счет анаэробных процессов гликолиза, идущих без затраты кислорода.

**Таблица 10.5** Энергетические затраты организма и скорость потребления кислорода при различных интенсивностях физической работы

| Вид деятельности | Уровень энергетических затрат ккал/сутки | Скорость потребления кислорода мл/мин |
|---|---|---|
| В условиях определения основного обмена | м 1700<br>ж 1500 | 245<br>215 |
| Выполнение работы, не требующей физических усилий | м 2300<br>ж 2000 | 330<br>290 |
| Физическая нагрузка: | | |
| легкой тяжести | м 2800<br>ж 2500 | |
| умеренно тяжелая | м 3300<br>ж 3000 | |
| тяжелая | м 3800<br>ж 3700 | <br>535 |
| очень тяжелая | м 4800 | 690 |

Разница между величинами энергозатрат организма на выполнение различных видов работ и энергозатрат на основной обмен составляет так называемую ***рабочую прибавку***. Предельно допустимая по тяжести работа, выполняемая на протяжении ряда лет, не должна превышать по энергозатратам уровень основного обмена для данного индивидуума более, чем в три раза.

Умственный труд не требует столь значительных энергозатрат, как физический. Энергозатраты организма возрастают при умственной работе в среднем лишь на 2–3%. Умственный труд, сопровождающийся легкой мышечной деятельностью, психоэмоциональным напряжением, приводит к повышению энергозатрат уже на 11–19% и более.

***Специфически-динамическое действие пищи*** — усиление под влиянием приема пищи интенсивности обмена веществ и увеличение энергетических затрат организма относительно уровней обмена и энергозатрат, имевших место до приема пищи. Специфически-динамическое действие пищи обусловлено затратами энергии на переваривание пищи, всасывание в кровь и лимфу питательных веществ из желудочно-кишечного тракта, ресинтез белковых, сложных липидных и других молекул; влиянием на метаболизм биологически активных веществ, поступающих в организм в составе пищи (в

особенности белковой) и образующихся в нем в процессе пищеварения (см. также гл.9).

Увеличение энергозатрат организма выше уровня, имевшего место до приема пищи, проявляется примерно через час после приема пищи, достигает максимума через три часа, что обусловлено развитием к этому времени высокой интенсивности процессов пищеварения, всасывания и ресинтеза поступающих в организм веществ. Специфически-динамическое действие пищи может продолжаться 12–18 часов. Оно наиболее выражено при приеме белковой пищи, повышающей интенсивность обмена веществ до 30%, и менее значительно при приеме смешанной пищи, повышающей интенсивность обмена на 6–15%.

Уровень общих энергозатрат, как и ОО, зависит от возраста: суточный расход энергии возрастает у детей с 800 ккал (6 мес –1 год) до 2850 ккал (11–14 лет). Резкий прирост энергозатрат имеет место у подростков-юношей 14–17 лет (3150 ккал). После 40 лет энергозатраты снижаются и к 80 годам составляют около 2000–2200 ккал/сутки.

В повседневной жизни уровень энергозатрат у взрослого человека зависит не только от особенностей выполняемой работы, но и от общего уровня двигательной активности, характера отдыха и социальных условий жизни.

## 10.4. Регуляция обмена веществ и энергии.

В регуляции обмена веществ и энергии выделяют регуляцию обмена организма веществами и энергией с окружающей средой и регуляцию метаболизма в самом организме.

Регуляция обмена организма с окружающей средой питательными веществами рассматривается в главе 9.

Вопросы регуляции водно-солевого обмена описаны в главе 12. Регуляция обмена организма с окружающей средой теплом, как конечной формой превращения всех видов энергии, обсуждается в главе 11.

Поэтому здесь представлены общие вопросы нейрогуморальной регуляции обмена веществ и энергии в организме и, главным образом, регуляция метаболизма целостного организма.

Конечной целью регуляции обмена веществ и энергии является удовлетворение в соответствии с уровнем функциональной активности потребностей целостного организма, его органов, тканей и отдельных клеток в энергии и разнообразных пластических веществах. В целостном организме постоянно существует необходимость согласования общих метаболических потребностей организма с потребностями клетки органа, ткани. Такое согласование достигается посредством распределения между органами и тканями веществ, поступающих из окружающей среды, и перераспределения между ними веществ, синтезирующихся внутри организма.

Обмен веществ, протекающий внутри организма, не связан прямыми способами с окружающей средой. Питательные вещества,

прежде чем они смогут вступить в обменные процессы, должны быть получены из пищи в желудочно-кишечном тракте в молекулярной форме. Кислород, необходимый для биологического окисления, должен быть выделен в легких из воздуха, доставлен в кровь, связан с гемоглобином и перенесен кровью к тканям. Скелетные мышцы, являясь в организме одним из мощных потребителей энергии, также обслуживают обмен веществ и энергии, обеспечивая поиск, прием и обработку пищи. Непосредственное отношение к обмену веществ и энергии имеет выделительная система. Таким образом, регуляция обмена веществ и энергии — это мультипараметрическая регуляция, включающая в себя регулирующие системы множества функций организма (например, дыхания, кровообращения, выделения, теплообмена и др.).

Роль центра в регуляции обмена веществ и энергии играет *гипоталамус*. Это обусловлено тем, что в гипоталамусе локализованы нервные ядра и центры, имеющие непосредственное отношение к регуляции голода и насыщения, теплообмена, осморегуляции. В гипоталамусе идентифицированы полисенсорные нейроны, реагирующие сдвигами функциональной активности на изменения концентрации глюкозы, водородных ионов, температуры тела, осмотического давления, т.е. важнейших гомеостатических констант внутренней среды организма. В ядрах гипоталамуса осуществляется анализ состояния внутренней среды организма и формируются управляющие сигналы, которые посредством эфферентных систем приспосабливают ход метаболизма к потребностям организма.

В качестве звеньев эфферентной системы регуляции обмена используется *симпатический* и *парасимпатический отделы* вегетативной нервной системы. Выделяющиеся их нервными окончаниями медиаторы оказывают прямое или опосредованное вторичными посредниками влияние на функцию и метаболизм тканей. Под управляющим влиянием гипоталамуса находится и используется в качестве эфферентной системы регуляции обмена веществ и энергии — *эндокринная система*. Гормоны гипоталамуса, гипофиза и других эндокринных желез оказывают прямое влияние на рост, размножение, дифференцировку, развитие и другие функции клеток. Гормоны принимают участие в поддержании в крови необходимого уровня таких веществ, как глюкоза, свободные жировые кислоты, минеральные ионы (см. главу 5).

Обмен веществ (анаболизм и катаболизм), получение запасаемой в макроэргических связях АТФ энергии, выполнение различных видов работ с использованием метаболической энергии — это, как правило, процессы, протекающие внутри клетки. Поэтому важнейшим эффектором, через который можно оказать регулирующее воздействие на обмен веществ и энергии, является *клетка* органов и тканей. Регуляция обмена веществ заключается в воздействии на скорость биохимических реакций, протекающих в клетках.

Наиболее частыми эффектами регуляторных воздействий на клетку являются изменения: каталитической активности ферментов и их концентрации, сродства фермента и субстрата, свойств микросреды,

в которой функционируют ферменты. Регуляция активности ферментов может осуществляться различными способами. "Тонкая настройка" каталитической активности ферментов достигается посредством влияния веществ — ***модуляторов***, которыми часто являются сами метаболиты. Этим способом осуществляется регуляция отдельных звеньев метаболических превращений. При этом модулятор может оказывать своей воздействие в отдельной или нескольких тканях организма.

Метаболизм клетки в целом невозможен без интеграции многих биохимических превращений и сама возможность его осуществления определяется энергетическим и окислительно-восстановительным потенциалом клетки. Эта общая интеграция метаболизма обеспечивается, главным образом, с помощью ***аденилатов***, участвующих в регуляции любых метаболических превращений клетки.

Интеграция обмена белков, жиров и углеводов клетки осуществляется посредством общих для них источников энергии. Действительно, при биосинтезе любых простых и сложных органических слоединений, марокмолекул и надмолекулярных структур в качестве общих источников энергии используется АТФ, которая поставляет энергию для процессов фосфорилирования, или НАД · Н, НАДФ · Н, поставляющие энергию для восстановления окислительных соединений. Таким образом, если в клетке осуществлять синтез (анаболизм) определенных веществ, то он может происходить за счет затраты химической энергии одного из общих подвижных источников (АТФ, НАД · Н, НАДФ · Н), которые образуются при катаболизме других веществ (см.рис.10.1).

За общий энергетический запас клетки, полученный в ходе катаболизма и являющийся движущей силой разнообразных превращений, конкурируют все анаболические и другие процессы, протекающие с затратой энергии. Так, например, осуществление глюкостатической функции печени, основанной на способности печени синтезировать глюкозу из лактата и аминокислот (*глюконеогенез*), несовместимо с одновременным синтезом жиров и белков. Глюконеогенез сопровождается расщеплением в печени белков и жиров и окислением образующихся при этом жирных кислот, что ведет к освобождению энергии, необходимой для синтеза АТФ и НАД · Н, в свою очередь требующихся для глюконеогенеза.

Еще одним проявлением интеграции метаболических превращений белков, жиров и углеводов является существование ***общих предшественников*** и ***общих промежуточных продуктов*** обмена веществ. Это — общий фонд углерода, общий промежуточный продукт обмена-ацетил-КоА и другие вещества. Важнейшими конечными путями превращений, связующими метаболические процессы на различных этапах, являются цикл лимонной кислоты и реакции дыхательной цепи, протекающие в митохондриях. Так, цикл лимонной кислоты — главный источник $CO_2$ для последующих реакций глюконеогенеза, синтеза жирных кислот и мочевины.

Одним из механизмов согласования общих метаболических потребностей организма с потребностями клетки являются ***нервные*** и

***гормональные влияния на ключевые ферменты.*** Характерными особенностями этих ферментов являются: положение в начале того метаболического пути, к которому принадлежит фермент; приближенность расположения или ассоциированность со своим субстратом; реагирование не только на действие внутриклеточных регуляторов метаболизма, но и на внеклеточные нервные и гормональные воздействия.

Примерами ключевых ферментов являются гликогенфосфорилаза, фосфофруктокиназа, липаза. Их роль в процессах регуляции метаболизма видна, в частности, при подготовке организма к "борьбе или бегству". При повышении в этих условиях в крови уровня адреналина до $10^{-9}$ М он связывается с адренорецепторами плазматической мембраны, активирует аденилатциклазу, которая катализирует превращение АТФ в циклический АМФ. Последний активирует гликогенфосфорилазу, многократно усиливающую расщепление гликогена в печени.

Процесс гликогенолиза в мышцах может одновременно активироваться нервной системой и катехоламинами. Этот эффект достигается посредством выделения ионов $Ca^{++}$, его связывания с кальмодулином, являющимся субъединицей фосфорилазы, которая при этом активируется и приводит к мобилизации гликогена. Нервный механизм мобилизации гликогена осуществляется через меньшее число промежуточных этапов, чем гормональный. Этим достигается его быстродействие.

Удовлетворение энергетических потребностей организма посредством ускорения внутриклеточных процессов расщепления триглицеридов в жировой клетчатке достигается активацией гормончувствительной липазы. Повышение активности этого фермента (адреналином, норадреналином, глюкагоном) приводит к мобилизации свободных жирных кислот, являющихся основным энергетическим субстратом окисления в мышцах при выполнении ими интенсивной и длительной работы.

Переход органов и тканей с одного уровня функциональной активности на другой всегда сопровождается соответствующими изменениями их ***трофики.*** Например, при рефлекторном сокращении скелетных мышц нервная система осуществляет не только пусковое действие, но и трофическое путем усиления в них местного кровотока и интенсивности обмена веществ. Увеличение силы сокращений миокарда под влиянием симпатической нервной системы обеспечивается одновременным усилением коронарного кровотока и метаболизма в мышце сердца. О влиянии нервной системы на трофику скелетных мышц свидетельствует тот факт, что денервация мышцы приводит к постепенной атрофии мышечных волокон. Важнейшее значение в осуществлении трофической функции нервной системы играет ее симпатический отдел. Через симпато-адреналовую систему достигается не только активация обмена веществ и энергии в клетке, но и создаются дополнительные условия для ускорения метаболизма. Норадреналин и адреналин, выброс которых в кровоток возрастает при возбуждении симпатической нервной системы,

вызывают увеличение глубины дыхания, расширяют мускулатуру бронхов, что способствует доставке кислорода в кровь. Адреналин, оказывая положительное инотропное и хронотропное действие на сердце, увеличивает минутный объем крови, повышает систолическое артериальное давление. В результате активации дыхания и кровообращения возрастает доставка кислорода к тканям.

Одним из интегральных показателей внутренней среды, отражающим обмен в организме углеводов, белков и жиров, является концентрация в крови *глюкозы*. Глюкоза является не только энергетическим субстратом, необходимым для синтеза жиров и белков, но и источником их синтеза. В печени происходит новообразование углеводов из жирных кислот и аминокислот.

Нормальное функционирование клеток нервной системы, мышц, для которых глюкоза является важнейшим энергосубстратом, возможно при условии, что приток к ним глюкозы обеспечит их энергетические потребности. Это достигается при содержании в литре крови у человека в среднем 1 г (0,8–1,2 г) глюкозы (рис. 10.3.).

При снижении содержания глюкозы в литре крови до уровня менее 0,5 г, вызванном голоданием, передозировкой инсулина, имеет место недостаточность снабжения энергией клеток мозга. Нарушение их функций проявляется учащением сердцебиения, слабостью и тремором мышц, головокружением, усилением потоотделения, ощущением голода. При дальнейшем снижении концентрации глюкозы в крови указанное состояние, именуемое *гипогликемией*, может перейти в *гипогликемическую кому*, характеризующуюся угнетением функций мозга вплоть до потери сознания. Введение в кровь глюкозы, прием сахарозы, инъекция глюкагона предупреждают или ослабляют эти проявления гипогликемии.

Кратковременное повышение уровня глюкозы в крови (*гипергликемия*) не представляет угрозы для жизни, но может приводить к повышению осмотического давления крови.

В нормальных условиях во всей крови организма содержится около 5 г глюкозы. При среднесуточном потреблении с пищей взрослым человеком, занимающимся физическим трудом, 430 г углеводов в условиях относительного покоя, тканями ежеминутно потребляется около 0,3 г глюкозы. При этом запасов глюкозы в циркулирующей крови достаточно для питания тканей на 3–5 минут и без ее восполнения неминуема *гипогликемия*. Потребление глюкозы возрастает при физической и психоэмоциональной нагрузках. Так как периодический (несколько раз в день) прием углеводов с пищей не обеспечивает постоянного и равномерного притока глюкозы из кишечника в кровь, в организме существуют механизмы, восполняющие убыль глюкозы из крови в количествах, эквивалентных ее потреблению тканями. Механизмы с другой направленностью действия обеспечивают в нормальных условиях превращение глюкозы в запасаемую форму — *гликоген*. При уровне более 1,8 г в литре крови происходит выведение ее из организма с мочой.

Избыток глюкозы, всосавшейся из кишечника в кровь воротной вены, поглощается гепатоцитами. При повышении в них концент-

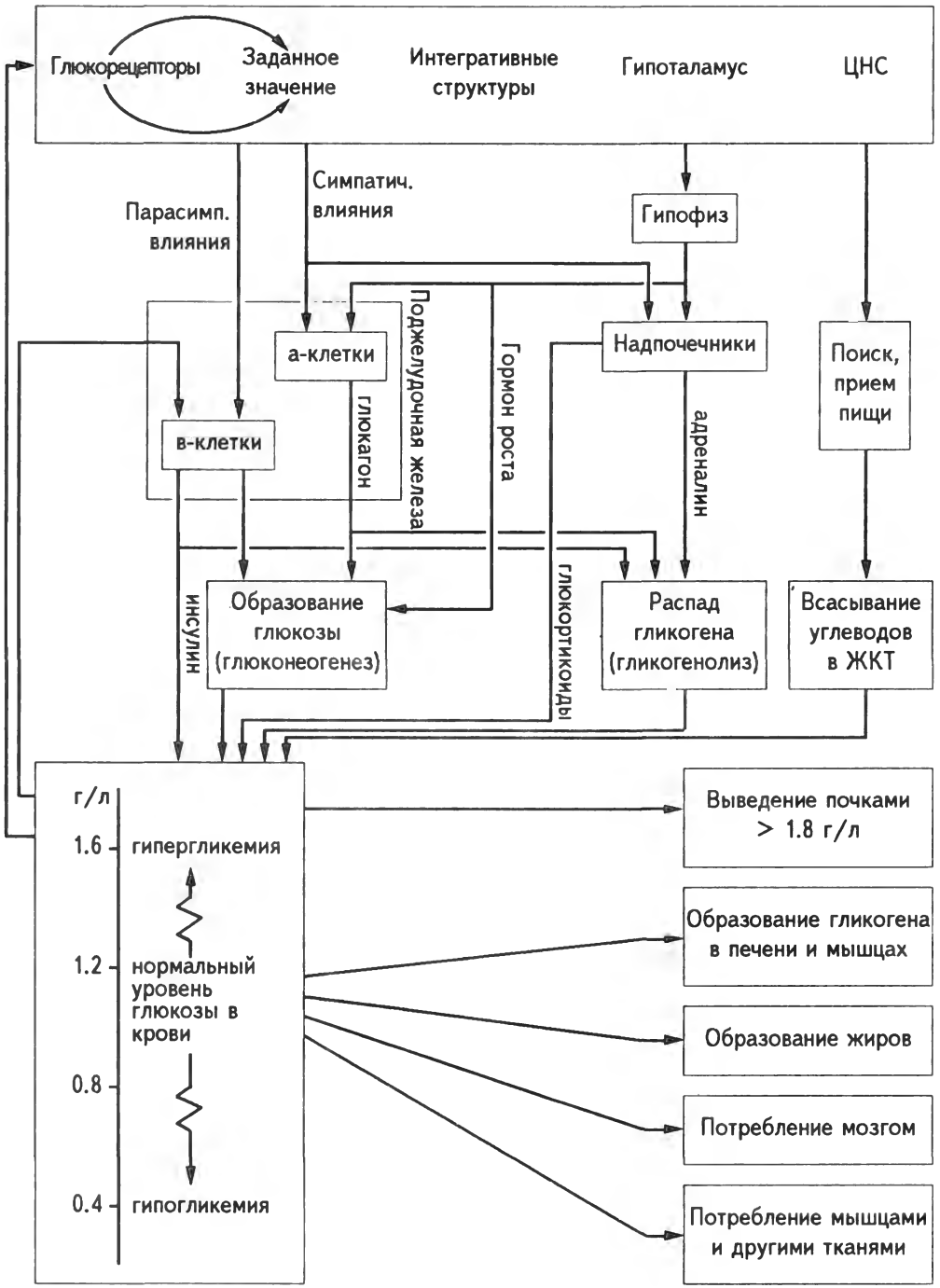



**Рис.10.3** Система регуляции уровня глюкозы в крови (Пояснения в тексте)

рации глюкозы активируется ферменты углеводного обмена печени, превращающие глюкозу в гликоген. В ответ на повышение уровня сахара в крови, протекающей через поджелудочную железу, возрастает секреторная активность $\beta$–клеток островков Лангерганса. В кровь выделяется большее количество инсулина — единственного гормона, обладающего резким понижающим концентрацию сахара в крови действием. Под влиянием инсулина повышается проницаемость для глюкозы плазматических мембран клеток мышечной жировой тканей. Инсулин активирует в печени и мышцах процессы превращения глюкозы в гликоген, улучшает ее поглощение и усвоение скелетными, гладкими и сердечной мышцами. Под влиянием инсулина в клетках жировой ткани из глюкозы синтезируются жиры. Одновременно, выделяющийся в больших количествах инсулин тормозит распад гликогена печени и глюконеогенез.

Содержание глюкозы в крови оценивается глюкорецепторами переднего гипоталамуса, а также его полисенсорными нейронами. В ответ на повышении уровня глюкозы в крови выше "заданного значения" (>1,2 г/л) повышается активность нейронов гипоталамуса, которые посредством влияния парасимпатической нервной системы на поджелудочную железу усиливают секрецию инсулина.

При понижении уровня глюкозы в крови уменьшается ее поглощение гепатоцитами. В поджелудочной железе снижается секреторная активность $\beta$–клеток, уменьшается секреция инсулина. Тормозятся процессы превращения глюкозы в гликоген в печени и мышцах, уменьшается поглощение и усвоение глюкозы скелетными и гладкими мышцами, жировыми клетками. При участии этих механизмов замедляется или предотвращается дальнейшее понижение уровня глюкозы в крови, которое могло бы привести к развитию гипогликемии.

При уменьшении концентрации глюкозы в крови имеет место повышении тонуса симпатической нервной системы. Под ее влиянием усиливается секреция в мозговом веществе надпочечников адреналина и норадреналина. Адреналин, стимулируя распад гликогена в печени и мышцах вызывает повышение концентрации сахара в крови. По этому свойству адреналин является наиболее важным антагонистом инсулина среди других гормонов системы регуляции уровня сахара в крови. Например, норадреналин обладает слабовыраженной способностью повышать уровень глюкозы в крови.

Под влиянием симпатической нервной системы стимулируется выработка $\alpha$–клетками поджелудочной железы глюкагона, который активирует распад гликогена печени, стимулирует глюконеогенез и приводит к повышению уровня глюкозы в крови.

Понижение в крови концентрации глюкозы, являющейся для организма одним из наиболее важных энергетических субстратов, вызывает развитие стресса. В ответ на снижение уровня сахара крови глюкорецепторные нейроны гипоталамуса через рилизинг–гормоны стимулируют секрецию гипофизом в кровь гормона роста и адренокортикотропного гормона. Под влиянием гормона роста уменьшается проницаемость клеточных мембран для глюкозы, усиливается глю–

конеогенез, активируется секреция глюкагона, в результате чего уровень сахара в крови увеличивается. Гормон роста оказывает анаболические эффекты на обмен белков и жиров. Под его влиянием увеличивается содержание белка, снижается количество экскретируемого азота, увеличивается концентрация в плазме свободных жирных кислот.

Секретируемые под действием адренокортикотропного гормона в коре надпочечников глюкокортикоиды активируют ферменты глюконеогенеза в печени и этим способствуют увеличению содержания сахара в крови. Одновременно под действием глюкокортикоидов уменьшается включение аминокислот в белки и увеличивается скорость выведения из организма азота. Глюкокортикоиды повышают эффективность липолиза в жировой ткани и мобилизации в кровь свободных жирных кислот.

Регуляция обмена веществ и энергии в целостном организме находится под контролем ***нервной системы и ее высших отделов***. Об этом свидетельствуют факты условнорефлекторного изменения интенсивности метаболизма у спортсменов в предстартовом состоянии, у рабочих перед началом выполнения тяжелой физической работы, у водолазов перед их погружением в воду. В этих случаях увеличивается скорость потребления организмом кислорода, возрастает минутный объем дыхания, минутный объем кровотока, усиливается энергообмен.

Развивающееся при снижении в крови содержания глюкозы, свободных жирных кислот, аминокислот чувство ***голода*** обусловливает поведенческую реакцию, направленную на поиск и прием пищи и восполнение в организме питательных веществ.

## 10.5. Питание.

***Питание человека*** — это процесс доставки и усвоения питательных веществ в организм для обеспечения его энергетических и пластических потребностей, а также потребностей в воде, витаминах, минеральных веществах. Кроме этого питание, удовлетворяя одну из основных биологических потребностей организма, должно приносить человеку чувство удовольствия. Формирование у человека культуры питания является одним из основных способов сохранения его здоровья и профилактики многих заболеваний.

Питание человека — это, как правило, компромисс между желаниями индивидуума, привычками, рекомендациями и возможностями удовлетворения потребностей в продуктах питания. Среди важнейших факторов, влияющих на этот компромисс, выделяют представление субъекта о физиологических основах питания и о культуре питания. С другой стороны, питание определяется уровнем и культурой производства. Так как эти вопросы освещаются в курсах общей гигиены, гигиены питания, в этой главе рассматриваются лишь общие вопросы ***физиологии питания***.

Удовлетворение пластических и энергетических потребностей организма служит критерием для формирования ***норм питания***. В свою

очередь, нормы питания, определяющие величины потребления пищевых веществ, основываются на данных научных исследований обмена жиров, белков, углеводов, воды, минеральных ионов, витаминов у различных групп населения.

При определении физиологических норм питания с позиций удовлетворения потребностей организма в пластических веществах исходят из того, что большинство из них может синтезироваться в организме. Другие вещества (незаменимые жирные кислоты, незаменимые аминокислоты, все минеральные вещества и микроэлементы, витамины) в организме человека не синтезируются и должны поступать с пищей. Так, источником аминокислот являются белки пищи, резервом белка или аминокислот организм не располагает. Это обуславливает необходимость поступления в организм белка из расчета 0,75–1 г на кг массы тела взрослого человека в сутки. При этом 55–60% суточной потребности белка должно обеспечиваться белками животного происхождения (молоко, молочные продукты, яйца, мясо, рыба).

Такие необходимые организму вещества, как витамины К и витамины группы В, аминокислоты, поступают в организм не только с пищей, но и в составе веществ — продуктов жизнедеятельности микрофлоры кишечника.

Соотношение в пищевом рационе белков, жиров и углеводов должно быть 1:1, 2:4,6 по массе этих веществ. В состав пищевого рациона должны входить продукты животного и растительного происхождения (например, жиров растительного происхождения должно быть не менее 30% от общего количества жиров), необходимо включение в пищевые рационы свежих натуральных продуктов питания, являющихся источниками витаминов, ненасыщенных жирных кислот, минеральных ионов.

При небольших отклонениях в течении короткого времени от рекомендуемых соотношений количества жиров и углеводов, при условии поступления в организм белков из расчета 0,75 г/кг/сутки, нарушений метаболизма у человека не происходит. Жиры и углеводы могут заменять друг друга как энергетические субстраты в соответствии с правилом изодинамии. При энергетической ценности 1 г жиров, равной 9,0 ккал, и 1 г углеводов — 4,0 ккал, грамм жиров заменяет при окислении в организме 2,25 г углеводов. Однако прием жиров в количестве, превышающем потребность организма, ведет к ожирению и риску сердечно-сосудистых заболеваний. Поступление жиров в организм в количествах ниже его потребности ограничивает всасывание жирорастворимых витаминов и может быть причиной развития авитаминозов. Особенно неблагоприятным для пластических процессов является недостаточное поступление в организм незаменимых (линолевой, арахидоновой) жирных кислот (см. раздел "Липиды").

Движущей силой обмена веществ в организме и выполнения любых видов работы является энергия катаболических процессов. Ее источником служит энергия химических связей питательных веществ, поступающих с пищей. Поэтому при определении физиологических

норм питания необходимо соблюдать соответствие ***энергетической ценности*** (калорийности) пищевого рациона энергозатратам конкретного организма. Они складываются из затрат энергии основного обмена, энергозатрат, связанных со специфически-динамическим действием пищи и особенностями трудовой деятельности. Взрослое трудоспособное население в возрасте 18–60 лет может быть отнесено к 5 группам, дифференцированным в зависимости от величин энергозатрат. Для этих групп рассчитаны средние величины энергозатрат и потребления питательных веществ. Рекомендуемые нормы питания для этих групп приведены в таблице 10.6.

**Таблица 10.6** Рекомендуемые средние величины потребления энергии, питательных веществ в сутки для взрослого трудоспособного населения в зависимости от интенсивности труда

| Группа | | Возраст | Энергия, ккал | белки, г | | жиры, г | углеводы, г |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | всего | в т.ч. животные | | |
| **I группа** Работники преимущественно умственного труда | Мужчины | 18-29 | 2800 | 81 | 50 | 103 | 378 |
| | | 30-39 | 2700 | 88 | 48 | 99 | 365 |
| | | 40-59 | 2550 | 83 | 46 | 93 | 344 |
| | Женщины | 18-29 | 2400 | 78 | 43 | 88 | 324 |
| | | 30-39 | 2300 | 75 | 41 | 84 | 310 |
| | | 40-59 | 2200 | 72 | 40 | 81 | 297 |
| **II группа** Работники легкого физического труда | Мужчины | 18-29 | 3000 | 90 | 49 | 110 | 412 |
| | | 30-39 | 2900 | 87 | 48 | 106 | 399 |
| | | 40-59 | 2750 | 82 | 45 | 101 | 378 |
| | Женщины | 18-29 | 2550 | 77 | 42 | 93 | 351 |
| | | 30-39 | 2450 | 74 | 41 | 90 | 337 |
| | | 40-59 | 2350 | 70 | 39 | 86 | 323 |
| **III группа** Работники среднего по тяжести физического труда | Мужчины | 18-29 | 3200 | 96 | 53 | 117 | 440 |
| | | 30-39 | 3100 | 93 | 51 | 114 | 426 |
| | | 40-59 | 2950 | 88 | 48 | 108 | 406 |
| | Женщины | 18-29 | 2700 | 81 | 45 | 99 | 371 |
| | | 30-39 | 2600 | 78 | 43 | 95 | 358 |
| | | 40-59 | 2500 | 75 | 41 | 92 | 344 |
| **IV группа** Работники тяжелого физического труда | Мужчины | 18-29 | 3700 | 102 | 56 | 136 | 518 |
| | | 30-39 | 3600 | 99 | 54 | 132 | 504 |
| | | 40-59 | 3450 | 95 | 52 | 126 | 483 |
| | Женщины | 18-29 | 3150 | 87 | 48 | 116 | 441 |
| | | 30-39 | 3050 | 84 | 46 | 112 | 427 |
| | | 40-59 | 2900 | 80 | 44 | 106 | 406 |
| **V группа** Работники особо тяжелого физического труда | Мужчины | 18-29 | 4300 | 118 | 65 | 158 | 602 |
| | | 30-39 | 4100 | 113 | 62 | 150 | 574 |
| | | 40-59 | 3900 | 107 | 59 | 143 | 546 |
| | Женщины | 18-29 | — | — | — | — | — |
| | | 30-39 | — | — | — | — | — |
| | | 40-59 | — | — | — | — | — |

Хотя подразделение трудоспособного населения на группы, основанное на особенностях трудовой деятельности, носит во многом условный характер, выделяют группы лиц, занятых преимущественно умственным или физическим трудом. У людей ***преимущественно умственного труда*** в процессе этой деятельности развивается свойственный данному индивидууму уровень психоэмоционального напряжения, гипокинезия, может увеличиваться масса тела. Эти состояния являются факторами риска развития многих заболеваний. Для предупреждения подобных осложнений лица, занятые преимущественно умственным трудом, должны выполнять разумный объем физической нагрузки и в случае увеличения массы тела умеренно ограничить питание. Ограничение питания должно идти лишь по показателю его энергетической ценности (преимущественно за счет ограничения приема углеводов) и не в ущерб его пластической ценности. Умеренное ограничение питания следует сочетать с введением в пищевой рацион широкого ассортимента продуктов питания растительного происхождения. Входящие в суточный пищевой рацион жиры (80–100 г) должны включать растительные масла (20–25 г). Жиры являются не только энергетическими и пластическими веществами, но и поставщиками таких необходимых организму компонентов, как полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, токоферолы, витамины А и Д и др. Для поддержания высокого уровня умственной работоспособности с пищевым рационом в организм должны поступать в соответствии с суточной потребностью минеральные ионы, витамины, микроэлементы.

При выполнении ***преимущественно физического труда*** в пищевом рационе соотношение белков, жиров и углеводов должно составлять примерно 1:1 3:5,1. Пищевой рацион должен содержать разнообразные калорийные продукты питания, удельный вес животного белка должен составлять в нем 55% от суточной нормы белка, а жиры растительного происхождения 30% от суточной нормы жиров. Чем тяжелее и продолжительнее труд, тем более витаминизированными должны быть пищевые продукты.

Для восстановления здоровья после заболеваний, профилактики заболеваний, сохранения высокой работоспособности разработаны особые режимы и рационы ***лечебно-профилактического питания***. Они при необходимости рекомендуются как лицам физического, так и умственного труда.

Уровни энергетических затрат и потребностей организма в пластических веществах зависят не только от интенсивности труда, но и от множества других факторов, в частности, от возраста, массы тела, физической активности, функционального состояния организма.

Для ***беременных и кормящих женщин*** содержание белка в пищевом рационе должно быть увеличено до 2 г/кг в сутки. Увеличение белка необходимо для обеспечения роста тканей развивающегося организма, а у кормящих женщин для образования молока. Количество белка в рационе ***детского питания*** должно составлять 1,2–1,5 г/кг в сутки. Большее количество белка необходимо вводить в рацион питания лицам тяжелого физического труда, у которых

потери белка больше, чем у лиц, выполняющих более легкую физическую нагрузку. Для скорейшего выздоровления, восстановления массы тканей организма после тяжелых истощающих заболеваний, перенесенных операций, обширных ожогов также требуется пищевой рацион с более высоким (1,5–2,0 г/кг в сутки), чем для здорового, содержанием белка. Общая калорийность пищевого рациона в расчете на 1 кг массы тела в сравнении со взрослым выше у растущего детского организма и ниже у стариков (табл.10.7.).

**Таблица 10.7.** Рекомендуемые средние величины потребления питательных веществ в зависимости от возраста

| Возраст | Энергия, ккал | белки, г/сут | | жиры, г/сут | | углеводы, г/сут |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | всего | в т.ч. животные | всего | в т.ч. растительные | |
| 1-3 года | 1540 | 53 | 37 | 53 | 5 | 212 |
| 4-6 лет | 1970 | 68 | 44 | 68 | 10 | 272 |
| 7-10 лет | 2300 | 79 | 47 | 79 | 16 | 315 |
| 11-13 лет | 2700<br>(2450)* | 93<br>(85) | 56<br>(51) | 93<br>(85) | 19<br>(17) | 370<br>(340) |
| 14-17 лет | 2900<br>(2600) | 100<br>(90) | 60<br>(54) | 100<br>(90) | 20<br>(18) | 400<br>(360) |
| 60-74 года | 2300<br>(2100) | 69<br>(63) | 38<br>(35) | 77<br>(70) | | 333<br>(305) |
| 75 лет | 2000<br>(1900) | 60<br>(57) | 33<br>(31) | 67<br>(63) | | 290<br>(275) |

* — В скобках приведены величины, рекомендуемые для лиц женского пола

При ограниченном поступлении питательных веществ имеет место повышенная утомляемость, снижаются как физическая, так и умственная работоспособность, замедляется рост и развитие детей, уменьшается масса тела, могут появляться отеки (при белковой недостаточности), снижается устойчивость организма к инфекционным заболеваниям. Переедание приводит к развитию дискомфорта в функциях желудочно-кишечного тракта, сонливости, ожирению, снижению физической активности и трудоспособности. Увеличение массы тела и ожирение являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и уменьшения продолжительности жизни.

К важнейшим физиологическим принципам, которые необходимо соблюдать при составлении пищевых рационов, относится ***режим питания***, то есть приспособление характера питания, частоты и периодичности приема пищи к суточным ритмам труда и отдыха, к физиологическим закономерностям деятельности желудочно-кишечного тракта. Принято считать, что наиболее рациональным является четырехразовый прием пищи в одни и те же часы суток. Интервал

между приемами пищи должен составлять 4–5 часов. Этим достигается более равномерная функциональная нагрузка на пищеварительный аппарат, что способствует созданию оптимальных условий для полной обработки пищи. Рекомендуется вечерний прием легкоусвояемой пищи не позднее, чем за 3 часа до отхода ко сну.

Общую калорийность суточного пищевого рациона целесообразно распределять следующим образом: на завтрак — 25%, второй завтрак — 15%, обед — 35%, ужин — 25%. В случае невозможности осуществления четырехразового питания оно может быть трехразовым (30% калорий суточного пищевого рациона на завтрак, 45% — на обед, 25% — на ужин).

Опасность для здоровья человека могут представлять вещества, которые содержатся в пищевых продуктах, выращенных или переработанных без соблюдения санитарно-гигиенических требований к сельскохозяйственным или промышленным технологиям. Это пестициды, нитраты, радионуклиды, лекарственные средства, металлы, пищевые добавки, консерванты. При попадании в организм они могут оказывать на ткани токсическое воздействие (металлы, радионуклиды), вызывать аллергические реакции (пищевые добавки, консерванты, лекарственные вещества). Пестициды могут накапливаться в жировой ткани, и медленно выводясь из организма оказывать длительное токсическое влияние.

Условием для эффективного всасывания и усвоения питательных веществ из желудочно-кишечного тракта является переваривание пищевых веществ до мономеров при полостном и пристеночном пищеварении. Часть веществ пищи не подвергается в желудочно-кишечном тракте гидролизу (растительный полисахарид целлюлоза) или расщепляется не полностью. Степень переваривания пищевых веществ зависит от их предварительной обработки в процессе приготовления пищи или механической обработки при жевании. Таким образом, пищевые продукты не полностью усваиваются организмом, и при питании смешанной пищей животного и растительного происхождения ее усвояемость по калорической ценности составляет около 90–95%.

Неусваиваемыми веществами пищи являются ее грубоволокнистые компоненты (клетчатка, пектины, пищевые волокна). Хотя эти вещества снижают калорическую ценность пищевого рациона, они стимулируют перистальтику кишечника, ускоряют продвижение в желудочно-кишечном тракте пищевых масс, способствуют формированию оптимальной для выведения из организма консистенции каловых масс, способствуют выведению из организма избытка пищевого холестерина.

Потребность конкретного человека в различных компонентах пищи количестве и соотношениях питательных веществ не только индивидуальны, но и зависят от возраста, выполняемой физической или умственной нагрузки, состояния покоя или психоэмоционального напряжения. Поэтому определение норм и характера питания, хотя и должно учитывать общие физиологические требования и рекомендации, может быть лишь строго индивидуализированным.

# Глава 11. Тепловой обмен.

Высвобождающаяся в организме при биологическом окислении энергия питательных веществ превращается в *тепло*, которое при его накоплении в тканях ведет к повышению *температуры тела*. Скорость биологического окисления возрастает при увеличении температуры. Чем интенсивнее протекание обменных процессов, тем больше теплообразование в организме. Но несмотря на такую взаимозависимость обменных процессов и теплообразования самоускорения обмена и прироста температуры тела не происходит. Это объясняется тем, что прирост температуры тела над уровнем температуры окружающей среды сопровождается увеличением отдачи тепла и, следовательно, ограничением влияния температуры на обменные процессы.

Живые организмы подразделяют на *гомойотермные* (теплокровные) и *пойкилотермные* (холоднокровные), в зависимости от скорости обменных процессов, способности поддерживать постоянную температуру тела и уровень активности в широком диапазоне изменений температуры окружающей среды.

*Гомойотермные* (человек и млекопитающие) организмы характеризуются установленной на определенном уровне температурой тела и способностью сохранять постоянство температуры тела в пределах ± 2 °С, несмотря на изменения температуры внешней среды. Их отличает от пойкилотермных организмов, близких по массе и температуре тела, в несколько раз более высокий уровень энергетического обмена. Для теплокровных организмов характерен относительно независящий от изменений температуры окружающей среды уровень активности. Гомойотермные (человек и животные) являются также *эндотермными*, так как температура их тела определяется интенсивностью теплообразования за счет обменных процессов, протекающих внутри организма.

*Пойкилотермные* (холоднокровные) организмы не способны поддерживать на постоянном, фиксированном уровне температуру тела при изменении температуры окружающей среды. Для них характерен более низкий по сравнению с теплокровными организмами уровень энергетического обмена. Интенсивность энергетических превращений и уровень активности холоднокровных организмов зависит от величины температуры среды их существования.

Пойкилотермные животные обладают способностями, позволяющими противодействовать сдвигам температуры тела при изменении температуры окружающей среды. Это достигается целенаправленным избеганием воздействия высоких или низких температур; выбором, если это представляется возможным, более холодной или более

теплой среды; принятием определенной позы. Поскольку температура тела пойкилотермных в основном зависит от температуры внешней среды, их называют *эктотермными* организмами.

Главным условием поддержания постоянной температуры тела, в том числе и температуры человеческого организма, является достижение устойчивого *баланса теплопродукции и теплоотдачи.*

## 11.1. Теплопродукция и теплоотдача.

*Суммарная теплопродукция* (теплообразование) в организме состоит из так называемой *первичной теплоты,* выделяющейся в ходе постоянно протекающих во всех органах и тканях реакций обмена веществ, и *вторичной теплоты,* образующейся при расходовании энергии макроэргических соединений на выполнение определенной работы. Уровень теплообразования в организме зависит от величины основного обмена, "специфически динамического действия" принимаемой пищи, мышечной активности и интенсивности метаболизма.

Метаболические процессы осуществляются с неодинаковой интенсивностью в различных органах и тканях, и поэтому вклад в общую теплопродукцию организма отдельных органов и тканей неравнозначен. Наибольшее количество тепла образуется в мышцах при их тоническом напряжении и сокращении. Образование тепла, наблюдающееся в мышцах при этих условиях, получило название *сократительного термогенеза.* Сократительный термогенез является наиболее значимым механизмом дополнительного теплообразования у взрослого человека.

У новорожденных, а также у мелких млекопитающих животных имеется механизм ускоренного теплообразования за счет возрастания общей метаболической активности в других тканях и, прежде всего, в результате высокой скорости окисления жирных кислот бурого жира. Это механизм получил название *несократительного термогенеза.* Окисление жирных кислот в бурой жировой ткани осуществляется без значимого синтеза макроэргов и, таким образом, с максимально возможным образованием теплоты. Посредством механизмов несократительного термогенеза уровень теплопродукции у человека может быть увеличен примерно в три раза по сравнению с уровнем основного обмена.

**Теплоотдача.** различают следующие механизмы отдачи тепла организмом в окружающую среду: *излучение, теплопроведение, конвекцию и испарение.*

*Излучение* — это способ отдачи тепла в окружающую среду поверхностью тела человека в виде электромагнитных волн инфракрасного диапазона ($\alpha$ = 5 — 20 мкм). Количество тепла, рассеиваемого организмом в окружающую среду излучением, пропорционально площади поверхности изучения и разности средних значений температур кожи и окружающей среды. Площадь поверхности излучения — это суммарная площадь поверхности тех частей тела, которые соприкасаются с воздухом.

При температуре окружающей среды 20°С и относительной влажности воздуха 40–60% организм взрослого человека рассеивает путем излучения около 40–50% всего отдаваемого тепла. Теплоотдача путем излучения увеличивается при понижении температуры окружающей среды и уменьшается при ее повышении. В условиях постоянной температуры окружающей среды излучение с поверхности тела возрастает при повышении температуры кожи и уменьшается при ее понижении. Если средние температуры поверхности кожи и окружающей среды выравниваются (разность температур становится равной нулю), отдача тепла излучением становится невозможной. Снизить теплоотдачу организма излучением можно за счет уменьшения площади поверхности излучения ("сворачивания тела в клубок"). Если температура окружающей среды превышает среднюю температуру кожи, тело человека, поглощая инфракрасные лучи, излучаемые предметами, согревается.

*Теплопроведение* — способ отдачи тепла, имеющий место при контакте, соприкосновении тела человека с другими физическими телами. Количество тепла, отдаваемого в окружающую среду этим способом, пропорционально разнице средних температур контактирующих тел, площади контактирующих поверхностей, времени теплового контакта и теплопроводности контактирующего тела. Сухой воздух, жировая ткань характеризуются низкой теплопроводностью и являются теплоизоляторами. Использование одежды из тканей, содержащих большое число маленьких неподвижных "пузырьков" воздуха, дает возможность уменьшить рассеяние тепла путем теплопроводности. Влажный, насыщенный водяными парами воздух, вода характеризуются высокой теплопроводностью. Поэтому пребывание при низкой температуре в среде с высокой влажностью сопровождается усилением теплопотерь организма. Влажная одежда также теряет свои теплоизолирующие свойства.

*Конвекция* — способ теплоотдачи организма, осуществляемый путем переноса тепла движущимися частицами воздуха (воды). Для рассеяния тепла конвекцией требуется обтекание поверхности тела потоком воздуха с более низкой температурой, чем температура кожи. При этом контактирующий с кожей слой воздуха нагревается, снижает свою плотность, поднимается и замещается более холодным и более плотным воздухом. В условиях, когда температура воздуха равна 20°С, а относительная влажность — 40–60%, тело взрослого человека рассеивает в окружающую среду путем теплопроведения и конвекции около 25–30% тепла. Количество отдаваемого конвекцией тепла увеличивается при увеличении скорости движения воздушных потоков (ветер, вентиляция). Теплопроведение и конвекция, также как излучение, становятся неэффективными способами отдачи тепла при выравнивании средних температур поверхности тела и окружающей среды.

*Теплоотдача путем испарения* — это способ рассеяния организмом тепла в окружающую среду за счет его затраты на испарение пота или влаги с поверхности кожи и влаги со слизистых дыхательных путей. У человека постоянно осуществляется выделение пота

потовыми железами кожи, увлажняются слизистые дыхательных путей. При температуре внешней среды около 20°С, испарение влаги составляет около 36 г/ч. Учитывая, что на испарение 1 г воды затрачивается 0,58 ккал тепловой энергии, нетрудно подсчитать, что путем испарения организм взрослого человека отдает в этих условиях в окружающую среду около 20% всего рассеиваемого тепла. Повышение внешней температуры, выполнение физической работы, длительное пребывание в теплоизолирующей одежде усиливают потоотделение, и оно может возрасти до 500–2000 г/ч.

Если внешняя температура превышает среднее значение температуры кожи, то организм не может отдавать во внешнюю среду тепло излучением, конвекцией и теплопроведением. Организм в этих условиях начинает поглощать тепло извне и единственным способом рассеяния тепла становится усиление испарения влаги с поверхности тела. Такое испарение возможно до тех пор, пока влажность воздуха окружающей среды остается меньше 100%. При интенсивном потоотделении, высокой влажности и малой скорости движения воздуха, когда капельки пота, не успевая испариться, сливаются и стекают с поверхности тела, теплоотдача путем испарения становится менее эффективной.

## 11.2. Температура тела человека, ее регуляция.

Так как величина теплообразования зависит от интенсивности обмена в органах и тканях, то в тех из них, где обменные процессы протекают с большой скоростью, образуется большее количество тепла. Но ткани тела человека обладают невысокой теплопроводностью и при помощи теплопроведения передача тепла от ткани к ткани происходит в небольших количествах и с малой скоростью. Решающую роль в изъятии тепла от тканей, продуцирующих его в больших количествах, и предупреждения их перегревания играет ***кровь***. Обладая высокой теплоемкостью, кровь переносит к тканям с низким уровнем теплообразования отнятое тепло и, таким образом, содействует выравниванию уровня ***температуры*** в различных частях тела. Подобным способом, за счет усиления или ослабления кровотока, направленного к поверхностным тканям, осуществляется согревание или охлаждение поверхности тела.

Поскольку тепло отдается в окружающую среду главным образом через кожу, температура ***поверхностных тканей*** ("оболочки"), как правило, ниже температуры более ***глубоких тканей*** ("ядра"). Температура поверхностных тканей тоже неравномерна — она выше на участках тела, прикрытых одеждой и хорошо васкуляризованных. Температура поверхности тела зависит, с одной стороны, от интенсивности переноса к ней тепла кровью из глубоких частей тела, а с другой — от охлаждающего или согревающего действия температуры внешней среды. Таким образом, можно говорить о ***"пойкилотермной"*** оболочке тела человека.

Температура глубоких тканей тела за счет теплопереноса кровью распределена более равномерно и составляет около 36,7–37,0°С. Ее

суточные колебания в условиях относительного покоя организма находятся в пределах 1°С. Поэтому говорят о ***гомойотермном "ядре"*** тела человека. В это понятие включают ткани человеческого тела, расположенные на глубине 1 см от поверхности и глубже. В тканях печени, мозга, почек температура несколько выше, чем в других тканях внутренних органов. Температура дистальных отделов верхних и нижних конечностей ниже, чем температура их проксимальных отделов и глубоких тканей тела. Относительное постоянство температуры сохраняется в большей массе глубоких тканей человека, если организм находится в среде с температурой 25–26°С. Это значение температуры для легко одетого человека называют ***термонейтральной зоной*** или ***температурой комфорта***. При охлаждающем действии температуры внешней среды масса глубоких тканей, в которых поддерживается относительно постоянная температура, уменьшается, а при согревании — возрастает (рис.11.1).

При изменении температуры глубоких тканей в течение суток обнаруживается определенная закономерность ее колебания (рис.11.2). Максимального значения температура тела достигает в 18–20 часов и снижается до своего минимума во время ночного сна, к 4–6 часам утра.

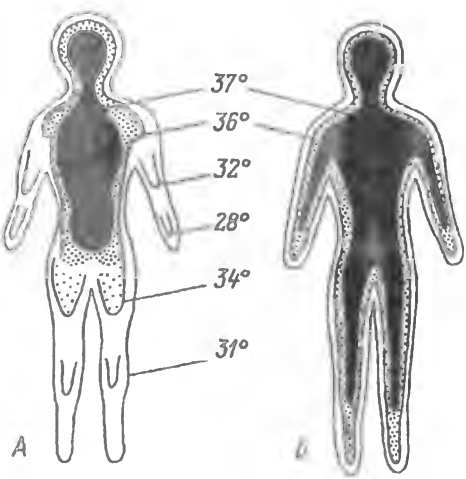



**Рис.11.1.** Распределение температуры в различных областях тела в условиях холода (А) и тепла (Б).

Наиболее близко среднее значение температуры "ядра" тела отражает температура крови в полостях сердца, аорте и других крупных сосудах. В наименьшей степени, по сравнению с другими органами и тканями, колеблется значение температуры головного мозга. Однако, изменение температуры в этих частях тела человека по понятным причинам приводиться не может. Поэтому для практических целей в качестве показателя температуры глубоких тканей тела используют такие достаточно доступные для ее измерения значения,

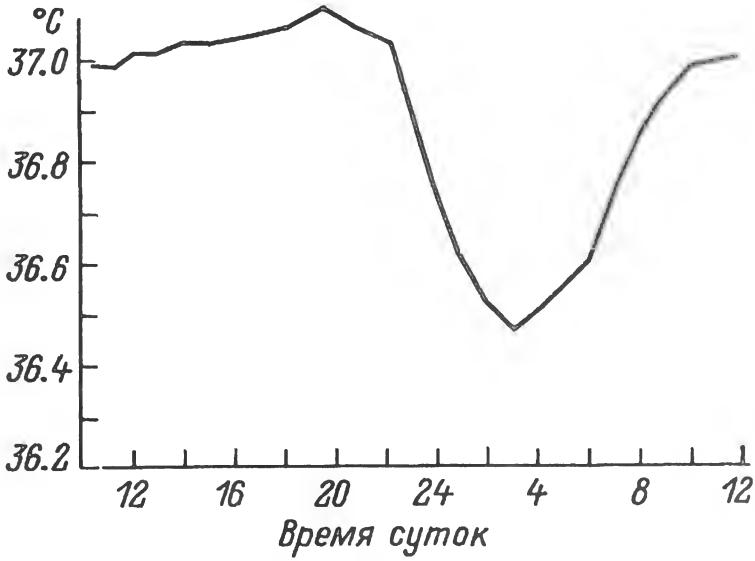



**Рис.11.2.** Суточные колебания температуры тела (ректальной)

как ректальная температура, подъязычная и подмышечная температура, температура в наружном слуховом проходе у барабанной перепонки. Очевидно, что подобные измерения в каждом из перечисленных участков тела имеют свои особенности и ограничения, а полученные величины температур лишь в большей или меньшей степени отражают температуру глубоких тканей.

**Регуляция температуры тела (терморегуляция).** Под *терморегуляцией* понимают совокупность физиологических и психофизиологических механизмов и процессов, деятельность которых направлена на поддержание относительного постоянства температуры тела. Как у человека, так и у других теплокровных животных на относительно постоянном уровне поддерживается температура "ядра" тела. Это достигается с помощью баланса между количеством продуцируемого в единицу времени тепла и количеством тепла, рассеиваемого организмом за то же время в окружающую среду (рис.11.3).

Восприятие и анализ температуры. Осуществление метаболических превращений и функций клеток на зависит от температуры, поэтому любая клетка в определенной степени обладает *температурной чувствительностью*. Обнаружены сенсорные нервные клетки и их нервные отростки, характеризующиеся особо высокой чувствительностью к температурным воздействия. Такие клетки, хотя морфологически они как особый вид не описаны, выполняют функции *терморецепторов*. Температурная рецепция осуществляется и окончаниями тонких чувствительных нервных волокон типа С и

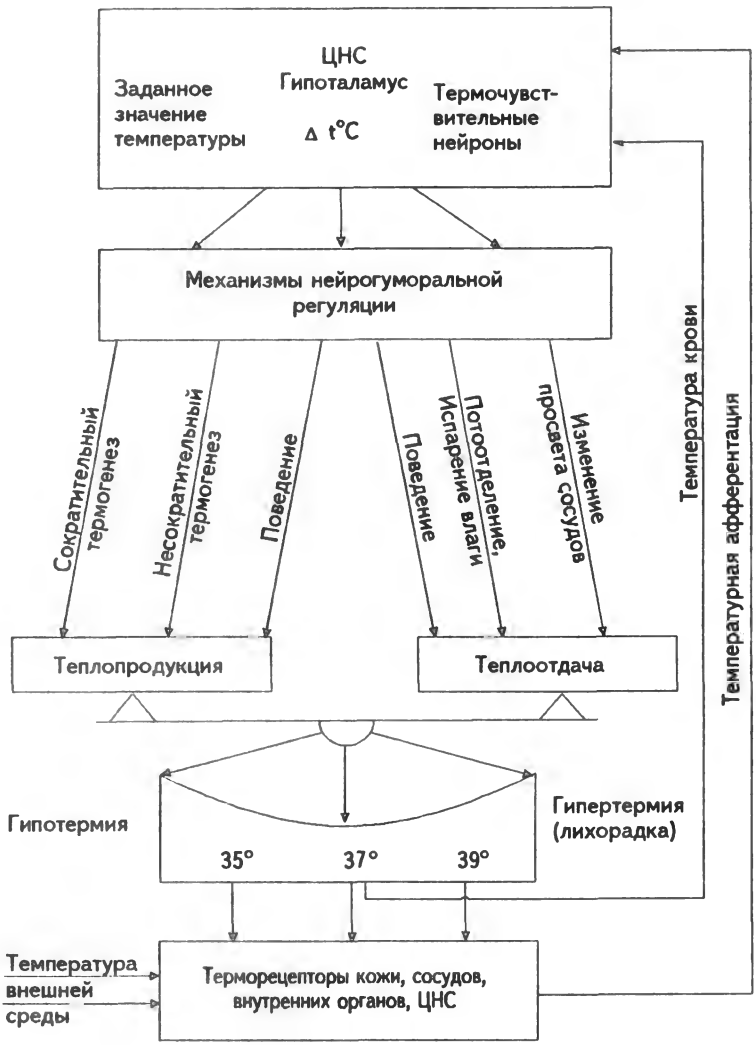



**Рис.11.3.** Схема механизмов регуляции теплообмена организма (пояснения в тексте).

А (δ), которые существуют в различных частях тела. Терморецепторы имеются в коже, мышцах, сосудах, во внутренних органах, дыхательных путях, в спинном мозге и других отделах нервной системы. Холодо- и теплочувствительные нейроны располагаются в медиальной преоптической области переднего гипоталамуса. Восприятие температурных раздражений и формирование температурных ощущений осуществляется с помощью кожных ***холодовых рецепторов***

(повышают частоту импульсации на охлаждение и снижает ее на нагревание) и ***тепловых рецепторов*** (реагируют на изменение температуры противоположным образом, нежели холодовые рецепторы). На поверхности тела количественно преобладают холодочувствительные, а в гипоталамусе — теплочувствительные терморецепторы.

Афферентный поток нервных импульсов от периферических терморецепторов поступает через задние корешки спинного мозга к вставочным нейронам задних рогов. Затем, главным образом, по спиноталамическому тракту этот поток импульсов достигает передних ядер таламуса и после переключения проводится в соматосенсорную кору больших полушарий. Эта часть температурного анализатора обеспечивает в основном возникновение и топическую локализацию субъективных температурных ощущений типа: "холодно", "прохладно", "тепло", "температурный комфорт" или "дискомфорт", "Жарко". На их основе формируются ***терморегуляторные реакции***.

Часть афферентного потока нервных импульсов от периферических терморецепторов кожи и внутренних органов поступает из спинного мозга по более древним восходящим (спиноталамическому и спиноретикулярному) трактам в ретикулярную формацию, неспецифические ядра таламуса, в ассоциативные зоны коры головного мозга и медиальную преоптическую область гипоталамуса.

Центральные механизмы регуляции теплообмена. Регуляция теплообмена, а следовательно, и температуры тела, осуществляется, главным образом, ***центром терморегуляции,*** локализующимся в медиальной преоптической области переднего гипоталамуса и заднем гипоталамусе. Разрушение этого участка гипоталамуса или нарушение его нервных связей посредством перерезки на уровне среднего мозга в экспериментах на животных ведет к тому, что у гомойотермных организмов нарушается контроль за температурой тела. В терморегуляторном центре обнаружены различные по функциям группы нервных клеток — термочувствительные нейроны; клетки, "задающие" уровень поддерживаемой в организме температуры тела (*"установочную точку"* терморегуляции), в переднем гипоталамусе; эффекторные нейроны, управляющие процессами теплопродукции и теплоотдачи, в заднем гипоталамусе.

Термочувствительные нервные клетки непосредственно "измеряют" температуру артериальной крови, протекающей через мозг. Эти клетки способны различать разницу температуры в 0,011°С. Афферентный поток нервных импульсов от терморецепторов кожи, термочувствительных нервных клеток внутренних органов, спинного мозга и других частей тела поступает также в преоптическую область гипоталамуса. На основе анализа и интеграции информации о значении температуры крови и периферических тканей здесь непрерывно определяется *среднее значение температуры тела.*

Данные от температуре тела передаются в группу нервных клеток гипоталамуса, задающих в данном организме уровень регулируемой температуры тела, — "установочную точку" терморегуляции.

На основе анализа и сравнения значений средней температуры тела и заданной величины температуры, подлежащей регулирова-

нию, механизмы "установочной точки" через эффекторные нейроны заднего гипоталамуса воздействуют на процессы теплоотдачи или теплопродукции, чтобы привести в соответствие фактическую и заданную температуру. Посредством центра терморегуляции устанавливается равновесие между теплопродукцией и теплоотдачей, позволяющее поддерживать температуру тела в определенных пределах.

В нейрональных механизмах, обеспечивающих интеграцию температурной афферентации и оценку текущей температуры тела, участвуют норадреналин и серотонин. В механизмах, определяюших "установочную точку", играют роль ацетилхолин и соотношение в гипоталамусе концентраций ионов натрия и кальция. В эффекторных механизмах теплопродукции и теплоотдачи ведущая роль принадлежит норадреналину и ацетилхолину. В центральных механизмах регуляции теплооообмена в нормальных условиях простагландины не имеют существенного значения. Однако при развитии лихорадочных состояний в ответ на действие пирогенов простагландины, по-видимому, приобретают роль своеобразных медиаторов в изменении "установочной точки" терморегуляции.

Эффекторные механизмы теплообмена. В *термонейтральных* условиях внешней среды баланс теплопродукции и теплоотдачи и поддержание температуры тела достигается преимущественно с помощью сосудодвигательных реакций. Если в центре терморегуляции величины средней интегральной температуры тела и установленной регулируемой температуры не совпадают, включаются эффекторные механизмы, которые через изменения кровотока в сосудах поверхности тела изменяют в необходимом направлении величину теплоотдачи организма. При отклонении средней интегральной температуры тела в этих условиях на небольшую величину от установочной температуры имеющиеся различия легко компенсируются за счет изменения интенсивности отдачи тепла без существенного изменения теплопродукции. Это достигается посредством симпатических влияний на просвет сосудов поверхности тела и как результат большего или меньшего переноса кровью тепла из "ядра" тела к "оболочке" и его рассеяния физическими механизмами. Если уровень средней интегральной температуры тела, несмотря на расширение поверхностных сосудов, устойчиво превышает величину установочной температуры (например, в условиях высокой внешней температуры), происходит резкое усиление потоотделения. Эта реакция также контролируется симпатической нервной системой через выделение из окончаний нервных волокон ацетилхолина. Испарение влаги с поверхности тела и поведенческие реакции приобретают в усилении теплоотдачи ведущее значение.

В случаях, когда, несмотря на сужение поверхностных сосудов и минимальное потоотделение, уровень средней интегральной температуры становится ниже, чем величина установочной температуры (это имеет место, например, при действии на организм низкой внешней температуры), активизируются процессы теплопродукции. Уровень теплопродукции в организме контролируется нейронами заднего отдела гипоталамуса и осуществляется посредством сомати-

ческих и симпатических нервных волокон, а также при участии ряда гормонов и биологически активных веществ.

Так, при увеличении притока афферентных нервных импульсов от холодовых рецепторов кожи в гипоталамус первоначально возрастает терморегуляционная мышечная активность. В результате возбуждения нейроны дорсомедиальной области гипоталамуса посылают через "центральный дрожательный путь", ядра двигательной системы среднего и продолговатого мозга, поток эфферентных нервных импульсов к мотонейронам спинного мозга. Последние в ответ осуществляют ритмическую посылку эффекторных нервных импульсов к скелетным мышцам шеи, туловища, проксимальных отделов конечностей. Первоначально это проявляется в увеличении амплитуды и частоты электромиографической активности, росте тонического напряжения мышцы, однако видимых сокращений мышца при этом не совершает. В ***терморегуляционный тонус*** последовательно вовлекаются мышцы подбородка, шеи, верхнего плечевого пояса, туловища, сгибатели конечностей. Последним объясняется принятие определенной позы (сворачивание в клубок), уменьшающей площадь поверхности тела, контактирующей с внешней средой, и снижающей интенсивность теплоотдачи.

При продолжающемся охлаждении организма, когда начинается снижение его внутренней температуры, повышение тонуса мышц переходит в качественно новое состояние — возникают непроизвольные периодические сокращения скелетной мускулатуры, получившие название ***холодовой дрожи***. В этом случае совершается сравнительно небольшая механическая работа, и почти вся метаболическая энергия в мышце освобождается в виде тепла. Скорость метаболизма и теплообразования в мышцах при холодовой дрожи может возрастать почти в 5 раз по сравнению с метаболизмом и теплообразованием в них в условиях относительного покоя.

В условиях холода посредством симпатической нервной системы, через ее медиатор норадреналин, стимулируется ***липолиз*** в жировой ткани. В кровоток выделяются и в последующем окисляются с образованием большого количества тепла свободные жирные кислоты. Норадреналин и адреналин вызывают быстрое, но непродолжительное повышение теплопродукции. Более продолжительное усиление обменных процессов достигается под влиянием гормонов щитовидной железы — тироксина и трийодтиронина.

Если, несмотря на активацию обмена веществ, величина теплопродукции организма становится меньше величины теплоотдачи, возникает понижение температуры тела, получившее название ***гипотермии***.

Противоположное состояние организма, сопровождающееся повышением температуры тела, — ***гипертермия***, имеет место, когда интенсивность теплопродукции превышает способность организма отдавать тепло в окружающую среду посредством имеющихся способов теплоотдачи. Гипертермия наиболее легко развивается в условиях действия на организм внешней температуры, превышающей 37°С при 100% влажности воздуха, когда испарение пота или влаги

с поверхности тела становится невозможным. В случае продолжительной гипертермии может развиваться *"тепловой удар"*. Это состояние организма характеризуется покраснением кожи в результате расширения периферических сосудов, отсутствием потоотделения, признаками нарушения функций центральной нервной системы (нарушение ориентации, бред, судороги). В более легких случаях гипертермии может проявиться тепловой обморок, когда в результате резкого расширения периферических сосудов происходит падение артериального давления.

Как при гипотермии, так и при гипертермии имеет место нарушение основного условия поддержания постоянства температуры тела — баланса теплопродукции и теплоотдачи. Изменение температуры тела при этих состояниях осуществляется вопреки "усилиям" центра терморегуляции и других механизмов системы терморегуляции удержать нормальную температуру тела.

## 11.3. Лихорадка.

В процессе эволюции организмов в них выработана особая ответная реакция на попадание во внутреннюю среду чужеродных веществ — лихорадка.

*Лихорадка* — это состояние организма, при котором центр терморегуляции стимулирует повышение температуры тела. Это достигается перестраиванием механизма "установочной точки" на более высокую, чем в норме температуру регуляции. Группа нейронов, осуществляющих анализ текущей средней температуры тела и ее сравнение с новым, более высоко установленным значением, воспринимает нормальную температуру ядра тела, как низкую. Включаются механизмы, активизирующие теплопродукцию (повышение терморегуляционного тонуса мышц, мышечная дрожь) и снижающие интенсивность теплоотдачи (сужение сосудов поверхности тела, принятие позы, уменьшающей площадь соприкосновения поверхности тела с внешней средой). Хотя субъективно в это время человек ощущает озноб, на самом деле температура тела повышается и вскоре достигает нового, установленного центром уровня регуляции. С этого момента начинается уравновешивание процессов выработки и отдачи тепла. В результате дрожь, как один из наиболее эффективных способов теплопродукции, исчезает, расширяются поверхностные сосуды, повышается температура кожи и поверхностных тканей. С момента, когда в организме достигается регулируемый механизмами терморегуляции баланс интенсивностей теплопродукции и теплоотдачи, ощущается прилив тепла и исчезает ощущение озноба.

Переход "установочной точки" на более высокий уровень происходит в результате действия на соответствующую группу нейронов преоптической области гипоталамуса *эндогенных пирогенов* — веществ вызывающих подъем температуры тела. Эндогенными пирогенами являются пептиды: интерлейкин-I в формах α и β, фактор некроза опухолей, интерлейкин-6, α-интерферон и другие. Наличие в организме ряда дублирующих друг друга эндопирогенных факторов

свидетельствует о том, что вызываемая ими лихорадка играет для организма важную защитную роль.

## 11.4. Терморегуляция и другие системы регуляции гомеостаза.

*Система терморегуляции* использует для осуществления своих функций компоненты других регулирующих систем. Это обстоятельство обусловливает необходимость постоянного взаимодействия, сопряжения и конкуренции механизмов, регулирующих теплообмен и другие гомеостатические функции. Такое сопряжение теплообмена и других гомеостатических функций прослеживается, прежде всего, на уровне *гипоталамуса*. Так, термочувствительные нейроны преоптической области гипоталамуса являются одновременно чувствительными к изменению осмотического давления, артериального давления крови, концентрации ионов $H^+$, $Na^+$, $Ca^{++}$, $CO_2$, глюкозы. Эти нейроны изменяют свою биоэлектрическую активность на сдвиги температуры тела, под действием эндопирогенов, половых гормонов, некоторых нейромедиаторов.

Используемые в системе регуляции теплообмена нейромедиаторы, гуморальные вещества также принимают участие в регуляции других функций и показателей гомеостаза. Их примерами могут быть катехоламины, которые выполняют функции медиаторов в центральной и симпатической нервных системах, функции сосудоактивных веществ, активаторов обменных процессов.

В качестве эффекторов в реакциях теплообмена используются сосуды поверхности тела, посредством которых регулируется кровоток в коже, ее температура и интенсивность теплоотдачи. В термонейтральных условиях, при действии на организм умеренно низких температур или неглубокой гипотермии изменение кровотока в поверхностных тканях не оказывает существенного влияния на деятельность сердца и системную гемодинамку. При действии же на организм высоких температур, гипертермии, лихорадке резкое расширение сосудов поверхности тела, влияние высокой температуры на центральные механизмы регуляции кровообращения могут привести к падению давления крови, развитию коллаптоидного состояния. Использование при гипертермии многочисленных поверхностных сосудов, как общих эффекторов сердечно-сосудистой и терморегулирующей систем, соподчинено более важной в этот момент времени гомеостатической потребности организма — *поддержанию системного кровотока*.

Когда температура поверхности тела достигает величин, равных температуре окружающей среды, ведущее значение в механизмах теплоотдачи приобретает уже не повышение кровотока в поверхностных тканях, а *потоотделение и испарение пота и влаги* с поверхности тела. Более существенную роль начинают играть учащение дыхания и испарение влаги с поверхности дыхательных путей. Включение в реакции теплообмена потоотделения является примером использования общих эффекторов для системы терморегуляции и систем регуляции водносолевого баланса и осмотического давления.

Если при подъеме температуры тела в силу потери жидкости уменьшается объем циркулирующей крови и повышается ее осмотическое давление, организм стремится сохранить ***водный гомеостаз***, даже если это идет в ущерб терморегуляторным реакциям. С развитием гипогидратации и повышением осмотического давления отдача тепла за счет потоотделения уменьшается и температура тела устанавливается на еще более высоком уровне. Развивается чувство жажды, уменьшается диурез. В конкуренции за общие эффекторные механизмы начинают преобладать системы ***осмо-*** и ***волюморегуляции***, как более древние и в экстремальных условиях более важные для сохранения гомеостаза. Сопряжение реакций ***осмо- и терморегуляции*** достигается в нервных центрах медиальной преоптической области гипоталамуса, где как тепло- так и холодочувствительные нейроны наделены одновременно высокой осмочувствительностью. Подтверждением сопряженного протекания в организме процессов термо- и осморегуляции являются изменения водного обмена противоположной направленности — при охлаждении организма. При действии на организм низкой температуры имеет место уменьшение потребления воды, усиление диуреза и повышение осмолярности плазмы крови.

Если дегидратация при действии на организм высокой внешней температуры приводит к торможению терморегуляторных реакций, то при действии на него низкой температуры дегидратация ведет к торможению теплочувствительных нейронов гипоталамуса и, в результате, — к снижению теплоотдачи.

Система теплорегуляции использует также эффекторные механизмы других гомеостатических систем. Так, при действии на организм высокой внешней температуры активация потоотделения и дыхания ведет к усиленному выделению из организма $CO_2$, некоторых минеральных ионов. Как при гипер-, так и при гипотермии могут наблюдаться сдвиги кислотно-основного состояния. За счет полипноэ и интенсификации потоотделения развивается дыхательный алкалоз, сопровождающиейся увеличением pH и снижением $pCO_2$ в крови. При нарастании гипертермии в связи с ухудшением доставки к тканям кислорода в них развивается метаболический ацидоз. Смена щелочной реакции крови на кислую при выраженной гипертермии вновь начинает играть положительную регуляторную роль, как для усиления теплоотдачи, так и для предупреждения дальнейшего закисления крови и улучшения оксигенации тканей. Это достигается стимуляцией дыхательного центра посредством избытка $H^+$, увеличения минутного объема дыхания, усиления испарения влаги с поверхности дыхательных путей, что ведет к снижению $pCO_2$ и увеличению $pO_2$.

Обратные взаимоотношения между процессами регуляции теплообмена и дыхания прослеживаются при гипотермии. Развивающаяся при этом гиповентиляция является общим эффекторным механизмом, обеспечивающим снижение теплопотерь, поддержание на более низком уровне pH крови соответственно сниженной температуре тела.

# Глава 12. Выделение, водно-солевой обмен. Функции почек.

*Выделение* — часть обмена веществ, осуществляемая путем выведения из организма конечных и промежуточных продуктов метаболизма, чужеродных и излишних веществ для обеспечения оптимального состава внутренней среды и нормальной жизнедеятельности. Процессы выделения являются неотъемлемым признаком жизни, поэтому их нарушение неизбежно приводит к нарушениям гомеостазиса, обмена веществ и функций организма, вплоть до его гибели. Выделение неразрывно связано с обменом воды, поскольку основная часть предназначенных для выведения из организма веществ выделяется растворенными в воде. Основным органом выделения являются *почки*, образующие и выделяющие мочу и вместе с ней подлежащие удалению из организма вещества. Почки являются также основным органом обеспечения водно-солевого обмена, поэтому в этой главе и рассматриваются функции почек, выделение и водно-солевой обмен.

## 12.1. Органы и процессы выделения

Функция выделения веществ из внутренней среды организма осуществляется почками, желудочно-кишечным трактом, легкими, кожей и слизистыми оболочками, слюнными железами. Реализуемые ими процессы выделения находятся в координированной взаимосвязи и поэтому функционально эти органы могут быть объединены понятием *"выделительная система организма"*. Между органами выделения существуют функциональные и регуляторные взаимосвязи, в результате чего сдвиг функционального состояния одного из органов выделения меняет активность другого в пределах единой выделительной системы. Так, например, при избыточном выведении жидкости через кожу путем потоотделения при высокой температуре — снижается объем мочеобразования, при уменьшении экскреции азотистых соединений с мочой — увеличивается их выведение через желудочно-кишечный тракт, легкие и кожу.

**Выделительная функция кожи.** *Выделительная функция кожи* преимущественно обеспечивается деятельностью *потовых желез* и, в меньшей степени, *сальных желез*. В среднем у человека за сутки выделяется от 300 до 1000 мл пота. Количество пота зависит от температуры окружающей среды и интенсивности энергетического

метаболизма. В условиях большой физической нагрузки и высокой температуры воздуха потоотделение может возрастать до 10 л в сутки. Составы пота и плазмы крови отличаются, следовательно, пот является не простым фильтратом плазмы, а ***секретом потовых желез***. С потом из организма выводится в покое до 1/3 общего количества экскретируемой воды, 5–10% всей мочевины, мочевая кислота, креатин, хлориды, натрий, калий, кальций, органические вещества, липиды, микроэлементы. Через кожу может выделяться даже больше кальция, чем выводится с мочой. При недостаточности функции почек или печени возрастает выделение через кожу веществ, обычно экскретируемых с мочой — мочевины, ацетона, желчных пигментов и др. С потом выделяются пепсиноген, амилаза и щелочная фосфатаза, отражая тем самым функциональное состояние органов пищеварения.

Регуляция потоотделения осуществляется ***нейрогенно*** симпатическими холинергическими влияниями, а также гормонами —вазопрессином, альдостероном, гормонами щитовидной железы и половыми стероидами.

Секрет ***сальных желез*** на 2/3 состоит из воды, а 1/3 составляют неомыляемые соединения — холестерин, сквален (алифатический углеводород), аналоги казеина, продукты обмена половых гормонов, кортикостероидов, витаминов и ферментов. В выделительной системе сальные железы не имеют большой значимости, т.к. за сутки выделяется всего лишь около 20 г секрета. Регуляция сальных желез обеспечивается в основном половыми и надпочечниковыми стероидами.

**Выделительная функция печени и пищеварительного тракта.** ***Выделительная функция печени*** реализуется за счет образования в ней ***секреции желчи***. За сутки печень секретирует от 500 до 2000 мл желчи, но большая часть ее объема затем реабсорбируется в желчном пузыре и кишечнике. С желчью из организма экскретируются конечные продукты обмена гемоглобина и других порфиринов в виде ***желчных пигментов***, конечные продукты обмена холестерина — в виде ***желчных кислот***. Несмотря на обратное всасывание в кишечнике, часть этих веществ покидает организм с фекальными массами. В составе желчи из организма выделяются тироксин, мочевина, кальций и фосфор, а также вещества, поступающие в организм: лекарственные препараты, ядохимикаты и др. В желчном пузыре происходит обратное всасывание в кровь части воды и растворенных в ней веществ, прежде всего электролитов. Этот процесс приводит к концентрированию желчи и регулируется гормоном вазопрессином, повышающим проницаемость стенки желчного пузыря.

***Выделительная функция желудка*** обеспечивает выведение в составе желудочного сока продуктов метаболизма (мочевины, мочевой кислоты), лекарственных и ядовитых веществ (ртуть, иод, салицилаты, хинин).

***Выделительная функция кишечника*** состоит, во-первых, в выделении продуктов распада пищевых веществ, не подвергшихся всасы-

ванию в кровь, и представляющих излишние или вредные для организма соединения. Во–вторых, кишечник экскретирует вещества, поступившие в его просвет с пищеварительными соками (желудочным, поджелудочным) и желчью. При этом многие из них в кишечнике подвергаются метаболизму и с калом выделяются не сами вещества, а их метаболиты, например, метаболиты билирубина желчи. В третьих, стенка кишечника способна экскретировать из крови ряд веществ, среди которых особое значение имеет экскреция плазменных белков. При чрезмерности этого процесса возникает избыточная потеря организмом белка, ведущая к патологии. Из крови кишечный эпителий экскретирует соли тяжелых металлов, магний, почти половину всего выделяемого организмом кальция. Вместе с экскрементами выделяется и некоторое количество воды (в среднем около 100 мл/сут).

**Выделительная функция легких и верхних дыхательных путей.** Процессы газообмена, происходящие в легких, обеспечивают удаление из внутренней среды организма летучих метаболитов и экзогенных веществ — углекислого газа, аммиака, ацетона, этанола, метилмеркаптана и др. Кроме того, за счет мерцательного эпителия удаляются продукты обмена веществ самой легочной ткани и эпителия воздухоносных путей, например, продукты деградации сурфактанта Легкие выделяют небольшие количества белка, в том числе гамма-глобулинов, обладающих сродством к легочной ткани, а также входящих в состав секрета желез бронхиального дерева. Через слизистую оболочку дыхательных путей испаряется значительное количество воды (от 400 мл в покое до 1 л при усиленном дыхании), а при повышении проницаемости аэрогематического барьера из крови могут в избытке выделяться пурины, аденозин– и гуанозинмонофосфаты. Гиперсекреция желез слизистои оболочки верхних дыхательных путей имеет место при нарушениях выделительной функции почек, в этом случае через слизистую оболочку выделяется много мочевины, которая разлагаясь образует аммиак, определяющий соответствующих запах изо рта.

## 12.2. Водно–солевой обмен.

*Водно–солевым обменом* называют совокупность процессов поступления воды и электролитов в организм, распределения их во внутренней среде и выделения из организма. У здорового человека поддерживается равенство объемов выделяющейся из организма и поступившей в него за сутки воды, что называют *водным балансом* организма. Можно рассматривать также и баланс электролитов — натрия, калия, кальция и т.п. Средние показатели водного баланса здорового человека в состоянии покоя показаны в табл.12.1, а баланса электролитов в табл.12.2.

При различных возмущающих воздействиях (сдвиги температуры среды, разный уровень физической активности, изменение характера питания) отдельные показатели баланса могут меняться, но сам баланс

**Таблица 12.1.**
Средние величины параметров водного баланса организма человека (мл/сут)

| Потребление и образование воды | | Выделение воды | |
|---|---|---|---|
| Питье и жидкая пища | 1200 | С мочой | 1500 |
| С твердой пищей | 1000 | С потом | 500 |
| Образующаяся эндогенная вода "окисления" | 300 | С выдыхаемым воздухом | 400 |

| Внутренний цикл жидкостей желудочно-кишечного тракта | | | |
|---|---|---|---|
| Секреция | | Реабсорбция | |
| Слюна | 1500 | | |
| Желудочный сок | 2500 | | |
| Желчь | 500 | | |
| Сок pancreas | 700 | | |
| Кишечный сок | 3000 | | |
| Итого 8200 — 8100 = вода в кале 100 | | | |

| Поступление: 2500 | Выделение 2500 |
|---|---|

**Таблица 12.2**
Среднесуточный баланс обмена некоторых веществ у человека

| Вещества | поступление | | выделение | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | пища | метаболизм | моча | фекалии | пот и воздух |
| Натрий (ммоль) | 155 | | 150 | 2,5 | 2,5 |
| Калий (ммоль) | 75 | | 70 | 5,0 | — |
| Хлорид (ммоль) | 155 | | 150 | 2,5 | 2,5 |
| Азот (г) | 10 | | 9 | 1 | — |
| Кислоты (мэкв) | | | | | |
| нелетучие | — | 50 | 50 | — | — |
| летучие | - | 14000 | — | — | 14000 |

при этом сохраняется. В условиях патологии происходят нарушения баланса с преобладанием либо задержки, либо потерь воды.

*Вода* является важнейшим неорганическим компонентом организма, обеспечивающим связь внешней и внутренней среды, транспорт веществ между клетками и органами. Являясь растворителем органических и неорганических веществ, вода представляет собой основную среду развертывания метаболических процессов. Она входит в состав различных систем органических веществ. Каждый грамм

гликогена, например, содержит 1,5 мл воды, каждый грамм белка — 3 мл воды. При ее участии формируются такие структуры как клеточные мембраны, транспортные частицы крови, макромолекулярные и надмолекулярные образования. В процессе обмена веществ и окислении водорода, отделенного от субстрата, образуется ***эндогенная "вода окисления"***, причем ее количество зависит от вида распадающихся субстратов и уровня обмена веществ. Так, в покое при окислении 100 г жира образуется более 100 мл воды, 100 г белка — около 40 мл воды, 100 г углеводов — 55 мл воды. Повышение катаболизма и энергетического обмена ведет к резкому увеличению образуемой эндогенной воды.

Однако, эндогенной воды у человека недостаточно для обеспечения водной среды метаболических процессов, особенно выведения в растворенном виде продуктов метаболизма. В частности, повышение потребления белков и, соответственно, конечное превращение их в мочевину, удаляемую из организма с мочой, ведет к абсолютной необходимости возрастания потерь воды в почках, что требует повышенного ее поступления в организм. При питании преимущественно углеводной, жировой пищей и небольшом поступлении в организм NaCl потребность организма в поступлении воды меньше. У здорового взрослого человека суточная потребность в воде колеблется от 1 до 3 л.

Общее количество воды в организме составляет у человека от 44 до 70% массы тела или примерно 38–42 л. Содержание ее в разных тканях варьирует от 10% в жировой ткани до 83–90% в почках и крови, с возрастом количество воды в организме уменьшается, также как и при ожирении. У женщин содержание воды ниже, чем у мужчин.

Вода организма образует два ***водных пространства: внутриклеточное*** (2/3 общей воды) и ***внеклеточное*** (1/3 общей воды). В условиях патологии появляется третье водное пространство — ***вода полостей тела***: брюшной, плевральной и т.д. Внеклеточное водное пространство включает два сектора: 1) внутрисосудистый водный сектор, т.е. плазму крови, объем которой составляет около 4–5% массы тела, и 2) интерстициальный водный сектор, содержащий 1/4 всей воды организма (15% массы тела) и являющийся наиболее подвижным, меняющим объем при избытке или недостатке воды в теле. Вся вода организма обновляется примерно через месяц, а внеклеточное водное пространство — за неделю.

Избыточное поступление и образование воды при неадекватно малом ее выделении из организма ведет к накоплению воды и этот сдвиг водного баланса получил название ***гипергидратация***. При гипергидратации вода накапливается, в основном, в интерстициальном водном секторе. Значительная степень гипергидратации проявляется ***водной интоксикацией***. При этом в интерстициальном водном секторе осмотическое давление становится ниже, чем внутри клеток, они поглощают воду, набухают и осмотическое давление в них становится тоже сниженным. В результате повышенной чувствительности нервных клеток к уменьшению осмолярности водная инток-

сикация может сопровождаться возбуждением нервных центров и мышечными судорогами.

Недостаточное поступление и образование воды или чрезмерно большое ее выделение приводят к уменьшению водных пространств, главным образом, интерстициального сектора, что носит название *дегидратация*. Это сопровождается сгущением крови, ухудшением ее реологических свойств и нарушением гемодинамики. Недостаток в организме воды в объеме 20% массы тела ведет к летальному исходу.

*Система регуляции* водного баланса обеспечивает два основных гомеостатических процесса: во-первых, поддержание постоянства общего объема жидкости в организме и, во-вторых, оптимальное распределение воды между водными пространствами и секторами организма. К числу факторов поддержания водного гомеостазиса относятся осмотическое и онкотическое давление жидкостей водных пространств, гидростатическое и гидродинамическое давление крови, проницаемость гистогематических барьеров и других мембран, активный транспорт электролитов и неэлектролитов, нейро-эндокринные механизмы регуляции деятельности почек и других органов выделения, а также питьевое поведение и жажда.

Водный баланс организма тесно связан с обменом электролитов. Суммарная концентрация минеральных и других ионов создает определенную величину осмотического давления. Концентрация отдельных минеральных ионов определяет функциональное состояние возбудимых и невозбудимых тканей, а также состояние проницаемости биологических мембран, — поэтому принято говорить о *водно-электролитном* (или солевом) *обмене*. Поскольку синтез минеральных ионов в организме не осуществляется, они должны поступать в организм с пищей и питьем. Для поддержания электролитного баланса и, соответственно, жизнедеятельности, организм в сутки должен получать примерно 130 ммоль натрия и хлора, 75 ммоль калия, 26 ммоль фосфора, 20 ммоль кальция и других элементов.

Данные о физиологической роли, суточной потребности и пищевых источниках минеральных ионов приведены в таблице 12.3. В этой же таблице представлены сведения о *микроэлементах*. К ним относят ту часть минеральных ионов, которые выполняют в организме ряд важных функций, но суточная потребность в этих элементах невелика.

Основным катионом внеклеточного водного пространства является натрий, а анионом — хлор. Во внутриклеточном пространстве основной катион — калий, а анионами являются фосфат и белки.

Для обеспечения физиологических процессов важна не столько общая концентрация каждого электролита в водных пространствах, сколько их активность или эффективная концентрация свободных ионов, поскольку часть ионов находится в связанном состоянии (Ca и Mg с протеинами, Na в ячейках клеточных органелл и т.п.). Роль электролитов в жизнедеятельности организма многообразна и неоднозначна. *Натрий* поддерживает осмотическое давление внекле-

**Таблица 12.3** Физиологическая роль, суточная потребность организма и источники поступления основных минеральных ионов и микроэлементов

| Элементы | Физиологическая роль и суточная потребность | Источники |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Натрий | Содержится преимущественно во внеклеточной жидкости и плазме крови. Играет роль в процессах возбуждения, создании величины осмотического давления жидкостей внутренней среды, распределении и выведении воды из организма; участвует в функции бикарбонатной буферной системы. Суточная потребность 130-155 ммоль. | Поваренная соль, растительная и животная пища, жидкости, потребляемые при питье |
| Кальций | Выполняет функцию структурного компонента в тканях зубов и костей, где содержится до 99% общего количества кальция в организме. Вторичный посредник регуляции функций и метаболизма клеток. Необходим для осуществления процессов возбуждения клеток, синаптической передачи, свертывания крови, сокращения мышц. Суточная потребность 20-30 ммоль. | Молоко и молочные продукты, овощи, зеленые пищевые приправы |
| Калий | Содержится преимущественно внутри клеток, а также в жидкостях внутренней среды. Необходим для обеспечения возбудимости клеток, проводимости в нервных волокнах, сократимости мышц, основных функциональных свойств миокарда. Суточная потребность 55-80 ммоль. | Овощи (картофель), мясо, сухофрукты (изюм), орехи |
| Хлор | Содержится во внеклеточной и внутриклеточной жидкостях внутренней среды. Играет роль в процессах возбуждения и торможения, в проведении нервных импульсов, синаптической передаче, образовании соляной кислоты желудочного сока. Суточная потребность 130-155 ммоль. | Поваренная соль, растительная и животная пища, жидкости, потребляемые при питье |
| Фосфор | В виде фосфатного аниона содержание в клетках в 40 раз выше, чем во внеклеточной среде. До 80% содержится в костях и зубах в виде минеральных веществ. В составе фосфолипидов входит в структуру клеточных мембран, липопротеидов. Необходимый элемент макроэргических соединений и их производных, циклических нуклеотидов, коферментов, играющих важнейшую роль в метаболизме и регуляции физиологических функций.<br>Суточная потребность 20-30 ммоль. | Молоко, рыба, мясо, яйца, орехи, злаки. |

**Таблица 12.3** (продолжение)

| 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|
| Железо | Содержится в гемоглобине эритроцитов (до 66%), скелетных мышцах, печени, костном мозге, селезенке. Входит в состав многих ферментов и коферментов. Суточная потребность 170-280 мкмоль. | Печень, мясо, рыба, яйца, сухофрукты, орехи |
| Йод | Необходимый компонент гормонов щитовидной железы, их предшественников и метаболитов. Суточная потребность 1-3 нмоль. | Морепродукты, рыбий жир, йодированная поваренная |
| Магний | Содержится в костной ткани (необходим для ее образования), скелетных мышцах и нервной системе. Входит в состав многих ферментов и коферментов. Необходим для функции клеточных мембран, сократимости миокарда и гладких мышц. Суточная потребность 10-15 ммоль. | Мясо, молоко, злаки |
| Медь | Содержится в печени, селезенке, играет роль в процессах всасывания железа, синтеза гемоглобина, входит в состав ряда ферментов и пигментов. Суточная потребность 30-80 мкмоль. | Яйца, печень, почки, рыба, шпинат, виноград |
| Фтор | Содержится в зубных тканях и необходим для их целостности. Входит в состав некоторых ферментов. Суточная потребность около 50 мкмоль. При пятикратной передозировке токсичен. | Пищевые продукты, вода, фторированные зубные пасты и NaCl |
| Сера | Входит в состав аминокислот, белков (инсулин) и витаминов, биологически активных веществ, участвует в обезвреживании эндогенных токсинов в печени. Суточная потребность 30-40 ммоль. | Мясо, печень, рыба, яйца |
| Цинк | Важный компонент ряда ферментов, гормонов. Необходим для процессов роста. Суточная потребность 150-300 мкмоль. | Мясо, бобы, крабы, яичный желток |
| Кобальт | Входит в состав витамина B-12, необходим для нормального эритропоэза. Содержится в печени, костной ткани. Суточная потребность точно не известна, предположительно 2-4 мкмоль. | Печень |

точной жидкости, причем его дефицит не может быть восполнен другими катионами. Изменение уровня натрия в жидкостях организма неизбежно влечет за собой сдвиг осмотического давления и в результате — объема жидкостей. Уменьшение концентрации на-

трия во внеклеточной жидкости способствует перемещению воды в клетки, а увеличение содержания натрия вызывает выход воды из клеток. Содержание натрия в клеточной микросреде определяет величину мембранного потенциала и, соответственно, — возбудимость клеток.

Основное количество ***калия*** (98%) находится внутри клеток в виде непрочных соединений с белками, углеводами и фосфором. Часть калия содержится в клетках в ионизированном виде и обеспечивает мембранный потенциал. Во внеклеточной среде небольшой количество калия находится преимущественно в ионизированном виде. Обычно выход калия из клеток зависит от увеличения их биологической активности, распада белка и гликогена, недостатка кислорода. Концентрация калия увеличивается при ацидозе и снижается при алкалозе.

Уровень калия в клетках и внеклеточной среде играет важнейшую роль в деятельности сердечно-сосудистой, мышечной и нервной систем, в секреторной и моторной функциях пищеварительного тракта, экскреторной функции почек.

*Кальций* участвует в физиологических процессах только в ионизированном виде. Этот катион необходим для обеспечения возбудимости нервно-мышечной системы, проницаемости мембран, свертывания крови. Ионизация кальция в крови зависит от pH. При ацидозе содержание ионизированного кальция повышается, а при алкалозе — падает. Алкалоз и снижение уровня кальция ведут к резкому повышению нейромышечной возбудимости и тетании. Влияет на уровень кальция и концентрация белков в плазме крови. Содержание кальция в крови поддерживается в норме в диапазоне 2–4 ммоль/л. Внутриклеточный ионизированный кальций является важнейшим вторичным посредником нервно-гуморальных регуляторных влияний, обеспечивает процессы освобождения медиаторов и секрецию гормонов, энергетику клетки. Основное депо кальция — костная ткань, в которой содержится 90% катиона в связанном виде.

*Магний*, как и калий, является основным внутриклеточным катионом, т.к. его концентрация в клетках значительно выше, чем во внеклеточной среде. Половина всего магния находится в костях, 49% в клетках мягких тканей и лишь 1% во внеклеточном водном пространстве. Уровень магния в крови составляет 0,7–1 ммоль/л, при этом более 60% катиона находится в ионизированном виде. Магний входит в состав более 300 разных ферментных комплексов, обеспечивая их активность. Он способствует синтезу белков, необходим для поддержания состояния клеточных мембран. Катион уменьшает возбудимость нервно-мышечной системы, сократительную способность миокарда и гладких мышц сосудов, оказывает депрессивное действие на психические функции.

Главным анионом внеклеточной жидкости является *хлор*, 65% которого находится в ее мобильной части. Концентрация хлора в плазме крови в норме колеблется от 90 до 105 ммоль/л. Специальной физиологической роли этот анион не выполняет, хотя участвует в формировании потенциала покоя возбудимых клеток. Избыток

хлора ведет к ацидозу. Анион необходим для образования соляной кислоты в желудке.

*Фосфаты* являются основными внутриклеточными анионами, где концентрация фосфата выше, чем во внеклеточной среде в 40 раз. Содержание неорганического фосфата в крови составляет 0,94–1,44 ммолль/л, но 50% неорганического фосфата находится в костях, где он вместе с кальцием образуют основное минеральное вещество костной ткани. Фосфаты — необходимый компонент клеточных мембран, играют ключевую роль в метаболических процессах, входя в состав многих коферментов, нуклеиновых кислот и фосфопротеинов, вторичных посредников и макроэргических соединений.

*Сульфаты* в большем количестве содержатся во внутриклеточном пространстве, входят в состав многих биологически активных веществ. В плазме крови неорганических сульфатов содержится 0,3–1,5 ммоль/л. Они необходимы для обезвреживания токсических соединений в печени.

*Для гомеостаза* электролитов необходимо взаимодействие нескольких процессов: поступление в организм, перераспределение и депонирование в клетках и их микроокружении, выделение из организма. Поступление в организм зависит от состава и свойств пищевых продуктов и воды, особенностей их всасывания в желудочно-кишечном тракте и состояния энтерального барьера. Однако, несмотря на широкие колебания количества и состава пищевых веществ и воды, водно-солевой баланс в здоровом организме неуклонно поддерживается за счет изменений экскреции с помощью органов выделения. Основную роль в этом гомеостатическом регулировании выполняют почки.

*Регуляция водно-солевого обмена,* как и большинство физиологических регуляций, включает афферентное, центральное и эфферентное звенья. Афферентное звено представлено массой рецепторных аппаратов сосудистого русла, тканей и органов, воспринимающих сдвиги осмотического давления, объема жидкостей и их ионного состава. В результате, в центральной нервной системе создается интегрированная картина состояния водно-солевого баланса в организме. Следствием центрального анализа является изменение питьевого и пищевого поведения, перестройка работы желудочно-кишечного тракта и системы выделения (прежде всего функции почек), реализуемая через эфферентные звенья регуляции. Последние представлены нервными и, в большей мере, гормональными влияниями.

## 12.3. Функции почек

*Функции почек* многообразны, при этом часть из них связана с процессами выделения, в которых почки играют ведущую роль, другая же часть может быть названа невыделительными функциями почек. Почки участвуют в регуляции:

1) водного баланса организма (табл.12.1) и, соответственно, объемов вне- и внутриклеточных водных пространств, поскольку меняют количество выводимой с мочой воды;

2) ионного баланса и состава жидкостей внутренней среды путем избирательного изменения экскреции ионов с мочой;

3) постоянства осмотического давления жидкостей внутренней среды, за счет изменения количества выводимых осмотически активных веществ (солей, мочевины, глюкозы и др.);

4) кислотно–основного баланса, путем изменения экскреции водородных ионов, нелетучих кислот и оснований (глава 13).

5) метаболизма белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот и других органических соединений, во–первых, за счет изменений экскреции продуктов метаболизма и избытка соединений, поступивших с пищей или образовавшихся в организме, во–вторых, благодаря собственной метаболической функции (синтез аммиака и мочевины, новообразование глюкозы, гидролиз белков и липидов, синтез ферментов, простаноидов и т.п.);

6) циркуляторного гомеостазиса, путем регуляции обмена электролитов, объема циркулирующей крови, внутренней секреции гормонов, регулирующих функции сердечно–сосудистой системы —ренина, кальцитриола и др. (глава 5), а также экскретируя другие гуморальные регуляторы системы кровообращения,

7) эритропоэза, за счет внутренней секреции эритропоэтина — гуморального регулятора эритрона (глава 6);

8) гемостаза, путем образования гуморальных регуляторов свертывания крови и фибринолиза (урокиназы, тромбопластина, тромбоксана и простациклина) и участвуя в обмене физиологических антикоагулянтов (гепарина).

Экскретируя из внутренней среды чужеродные и вредные вещества, почки выполняют защитную функцию. Таким образом, выделяют следующие функции почек: ***экскреторную, гомеостатическую, метаболическую, инкреторную*** и ***защитную***. Основной функцией почек, обеспечивающей ведущую роль в выделительной системе организма, является ***образование*** и ***выделение мочи***.

**Механизмы мочеобразования.** *Моча* образуется в почках из крови, причем почка относится к наиболее интенсивно кровоснабжаемым органам — ежеминутно через почку проходит 1/4 всего объема крови, выбрасываемой сердцем. Основной структурно–функциональной единицей почки, обеспечивающей образование мочи, является ***нефрон***. В почке человека и многих млекопитающих содержится около 1,2 миллионов нефронов. Однако, не все нефроны работают в почке одновременно, существует определенная периодичность функционирования отдельных нефронов, когда часть из них функционирует, а другие нет. Эта периодичность обеспечивает надежность деятельности почки за счет функционального дублирования. В связи с этим важным показателем функциональной активности почки является масса действующих нефронов в конкретный момент времени.

Нефрон состоит из нескольких последовательно соединенных отделов (рис.12.1), располагающихся в корковом и мозговом веществе почки.

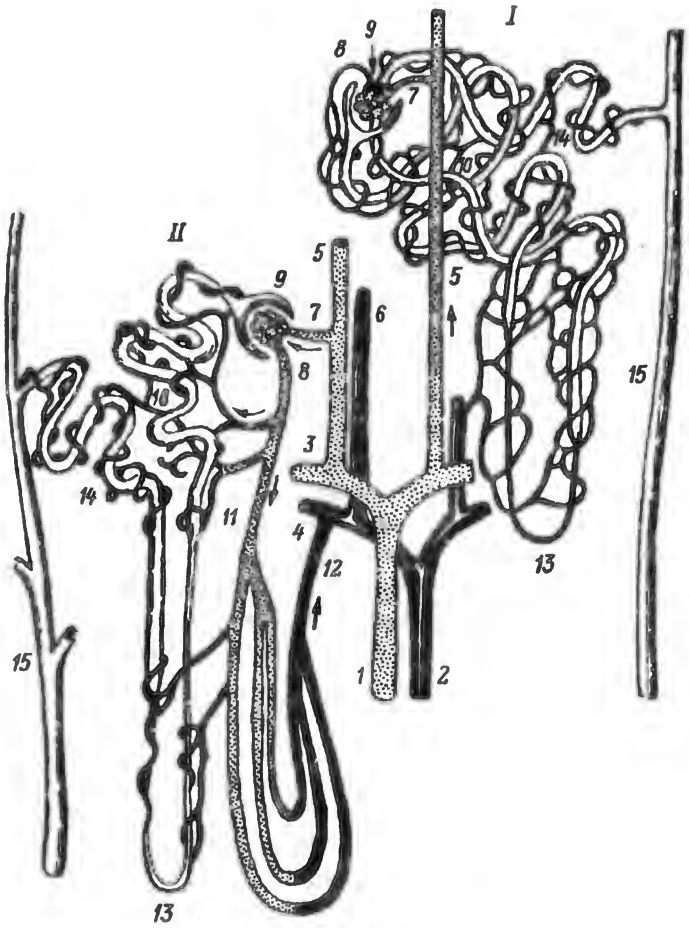



**Рис. 12.1.** Морфологические особенности интракортикальных (I) и юкстамедуллярных (II) нефронов.
1 — междолевая артерия, 2 — междолевая вена,
3 — дугообразная венула, 5 — междольковая артериола,
6 — междольковая венула, 7 — приносящая артериола,
8 — выносящая артериола, 9 — сосудистый клубочек,
10 — проксимальный извитой каналец,
11 — прямой нисходящий сосуд, 12 — прямой восходящий сосуд,
13 — петля Генле, 14 — дистальный извитой каналец,
15 — собирательная трубочка.

1) *Сосудистый клубочек* или мальпигиевое тельце, находится в корковом веществе, имеет около 50 капиллярных петель, связанных друг с другом и подвешенных как на брыжейке с помощью мезангия, состоящего из волокнистых структур и мезангиальных клеток. Снаружи клубочки покрыты двухслойной капсулой Боумена–Шумлянского. Висцеральный листок капсулы покрывает капилляры клу-

бочка и состоит из эпителиальных отростчатых клеток — подоцитов. Отростки подоцитов (большие и малые), называемые педикулами, покрывают всю поверхность капилляров, тесно переплетаясь друг с другом и оставляя межпедикулярные пространства не более 30 нм. Пространства заполнены фибриллярными структурами, образующими щелевую диафрагму, формирующую решетку или сито с диаметром пор около 10 нм. Наружный или париетальный листок капсулы состоит из базальной мембраны, покрытой кубическими эпителиальными клетками, переходящими в эпителий канальцев. Между двумя листками капсулы, расположенными наподобие чаши, имеется щель или полость капсулы, переходящая в просвет главного или проксимального отдела канальцев.

2) ***Главный*** или ***проксимальный отдел канальцев***, начинающийся от полости капсулы извитой частью, которая затем переходит в прямую часть канальца. Клетки проксимального отдела на апикальной мембране имеют щеточную каемку из микроворсин, покрытых гликокаликсом. Проксимальный отдел расположен в корковом веществе, где переходит в петлю Генле.

3) ***Тонкий нисходящий отдел петли Генле,*** который покрыт плоскими клетками со щелевидными пространствами в цитоплазме шириной до 7 нм, спускающийся в мозговое вещество почки, где поворачивает на $180^0$ и переходит в восходящую часть, являющуюся началом дистального отдела канальцев.

4) ***Дистальный отдел канальцев***, состоящий из восходящей части петли Генле или прямого отдела и извитой части. Восходящая часть покрыта клетками, напоминающими клетки проксимального отдела, но лишенными щеточной каемки. Извитая часть дистального канальца вновь располагается в коре почки, подходит к клубочку и обязательно соприкасается с его полюсом между приносящей и выносящей артериолами. Здесь эпителий канальца становится цилиндрическим, ядра клеток гиперхромными, этот участок выглядит темным, плотным, что и дало ему название ***macula densa*** — плотное пятно. Поскольку непрерывная базальная мембрана здесь отсутствует и клетки эпителия канальца имеют тесный контакт с гранулированными миоэпителиоидными клетками артериолы клубочка, плотное пятно относят к юкстагломерулярному аппарату почки. Дистальные извитые канальцы через короткий связующий отдел впадают в коре почек в следующий отдел нефрона — собирательные трубки.

5) ***Собирательные трубки*** спускаются из коры почек вглубь мозгового вещества, где их эпителий из кубического становится цилиндрическим. Темные цилиндрические эпителиальные клетки дистальных отделов собирательных трубок богаты карбангидразой и обеспечивают секрецию ионов водорода. В глубине мозгового вещества в области вершин пирамид собирательные трубки сливаются в выводные протоки, открывающиеся в полость лоханки.

По особенностям локализации клубочков в коре почек, строения канальцев и особенностям кровоснабжения различают три типа нефронов: ***суперфициальные, интракортикальные и юкстамедуллярные*** (рис.12.1).

Суперфициальные нефроны имеют поверхностно расположенные в коре клубочки, наиболее короткую петлю Генле, их 20–30%. Интракортикальные нефроны, клубочки которых расположены в средней части коры почки, наиболее многочисленны (60–70%) и выполняют основную роль в процессах ультрафильтрации мочи. Диаметр их приносящей артериолы больше, чем у выносящей, ветви последней дают густую сеть капилляров в корковом и мозговом веществе. Юкстамедуллярных нефронов значительно меньше (10–15%), клубочки их расположены у границы коркового и мозгового вещества почки, выносящие артериолы шире приносящих, петли Генле самые длинные и спускаются почти до вершины сосочка пирамид. Выносящие артериолы образуют прямые капиллярные нисходящие и восходящие сосуды, идущие в глубину мозгового вещества параллельно петлям Генле. Юкстамедуллярные нефроны играют ведущую роль в процессах концентрирования и разведения мочи.

***Механизм мочеобразования*** складывается из трех основных процессов: 1) клубочковой ультрафильтрации из плазмы крови воды и низкомолекулярных компонентов с образованием ***первичной мочи;*** 2) канальцевой реабсорбции (обратного всасывания в кровь) воды и необходимых для организма веществ из первичной мочи; 3) канальцевой секреции ионов, органических веществ эндогенной и экзогенной природы.

К л у б о ч к о в а я  у л ь т р а ф и л ь т р а ц и я  и  е е  р е г у л я ц и я . Процесс клубочковой ультрафильтрации (далее просто фильтрация) осуществляется под влиянием физико-химических и биологических факторов через структуры гломерулярного фильтра, находящегося на пути выхода жидкости из просвета капилляров клубочка в полость капсулы. ***Гломерулярный фильтр*** состоит из 3-х слоев: эндотелия капилляров, базальной мембраны и эпителия висцерального листка капсулы или подоцитов. ***Эндотелий капилляров*** пронизан отверстиями диаметром до 100 нм, что позволяет свободно проходить через них воде с растворенными в ней веществами, но не форменным элементам крови. На поверхности эндотелия находится особая выстилка — гликокаликс, мешающая доступу форменных элементов и крупных молекул к лежащей под эндотелием базальной мембране. ***Базальная мембрана*** является основной частью фильтра, препятствующей проникновению из плазмы крови крупномолекулярных соединений (белков). При этом не только размер пор мембраны (около 2,9 нм), но и отрицательный заряд препятствуют прохождению молекул с отрицательным зарядом, например альбуминов. Базальная мембрана довольно быстро "изнашивается" и ее элементы непрерывно восстанавливаются с помощью мезангиальных клеток, при этом в течение года происходит полная замена ее основного вещества. Третий слой фильтра образован ***отростками подоцитов,*** между которыми остаются щелевые диафрагмы с диаметром пор около 10 нм, поры покрыты гликокаликсом, оставляющим отверстия радиусом около 3 нм. Эта часть фильтра также несет отрицательный заряд.

Поскольку подоциты содержат внутри отростков — педикул актомиозиновые миофибриллы, они могут сокращаться и расслабляться,

действуя как микронасосы, откачивающие фильтрат в полость капсулы. Эта активность подоцитов составляет один из ***биологических факторов*** обеспечения процесса фильтрации, к числу которых относится также сокращение и расслабление мезангиальных клеток, изменяющих тем самым площадь поверхности клубочкового фильтра.

***Физико-химические факторы*** обеспечения фильтрации представлены отрицательным зарядом структур фильтра и фильтрационным давлением, являющимся основной причиной фильтрационного процесса.

***Фильтрационное давление*** — это сила, обеспечивающая движение жидкости с растворенными в ней веществами из плазмы крови капилляров клубочка в просвет капсулы. Эта сила создается гидростатическим давлением крови в капилляре клубочка. Препятствующими фильтрации силами являются онкотическое давление белков плазмы крови (т.к. белки почти не проходят через фильтр) и давление жидкости (первичной мочи) в полости капсулы клубочка. Таким образом, ***фильтрационное давление*** (ФД) представляет собой разность между гидростатическим давлением крови в капиллярах (Рг) и суммой онкотического давления плазмы крови (Ро) и давления первичной мочи (Рм) в капсуле: ФД = Рг – (Ро + Рм). Гидростатическое давление крови в капиллярах клубочка высокое, примерно 65–70 мм рт.ст., т.е. почти в 2 раза выше, чем в капиллярах других тканей. Это связано, во-первых, с тем, что капилляры клубочка находятся близко к аорте (короткие почечные и внутрипочечные артерии), и, во-вторых, — диаметр приносящих артериол клубочка больше, чем у выносящих. Гидростатическое давление изменяется при сдвигах соотношения диаметров приносящей и выносящей артериол, что является ведущим механизмом регуляции процесса фильтрации. Онкотическое давление белков плазмы крови составляет около 25–30 мм рт.ст., а давление первичной мочи в капсуле — примерно 15–20 мм рт.ст. Таким образом, ФД составляет в среднем: 70 – (30+20) = 20 мм рт.ст.

Основной количественной характеристикой процесса фильтрации является ***скорость клубочковой фильтрации*** (СКФ). СКФ — это объем ультрафильтрата или ***первичной мочи,*** образующийся в почках за единицу времени. Эта величина зависит от нескольких факторов: 1) от объема крови, точнее плазмы, проходящей через кору почек в единицу времени, т.е. почечного плазмотока, составляющего в среднем у здорового человека массой 70 кг около 600 мл в мин; 2) фильтрационного давления, обеспечивающего сам процесс фильтрации; 3) фильтрационной поверхности, которая равна примерно 2–3% от общей поверхности капилляров клубочка (1,6 м) и может меняться при сокращении подоцитов и мезангиальных клеток; 4) массы действующих нефронов, т.е. числа клубочков, осуществляющих процесс фильтрации в определенное время.

СКФ поддерживается в физиологических условиях на довольно постоянном уровне (несмотря на изменения системного артериального давления) за счет механизмов ауторегуляции. К их числу относятся: 1) миогенная ауторегуляция тонуса приносящих артериол

по принципу феномена Бейлиса–Остроумова (см.главу 7); 2) изменение соотношения тонуса приносящих и выносящих артериол клубочка; 3) активация внутрипочечных гуморальных факторов регуляции почечного кровообращения (ренин–ангиотензинной системы, кининов, простагландинов); 4) изменения числа функционирующих нефронов. Первые два механизма поддерживают постоянство кровотока в клубочках и фильтрационное давление; третий — кроме этого, меняет площадь фильтрационной поверхности и функции подоцитов, четвертый — определяет конечный суммарный эффект ауторегуляции СКФ в органе.

СКФ определяют в результате сопоставления концентрации определенного вещества в плазме крови и моче. При этом, используемое вещество должно выделяться вместе с водой только путем фильтрации и не всасываться в нефроне обратно в кровь. Таким условиям больше всего соответствует полисахарид фруктозы *инулин*. Исходя из концентрации инулина в плазме [Пин], и, определив его концентрацию в определенном объеме (V) конечной мочи [Мин], рассчитывают какой объем первичной мочи соответствует найденной концентрации инулина. Насколько выросла концентрация инулина в конечной моче по сравнению с его концентрацией в плазме, во столько раз больше объем профильтровавшейся плазмы (т.е. первичной мочи) объема *конечной мочи*. Этот показатель получил название "*клиренса*" инулина или коэффициента очищения и рассчитывается по формуле:

$$ин = \frac{Мин \cdot V_{мочи}}{Пин} = СКФ (мл / мин)$$

показывающей какой объем плазмы крови в единицу времени вывел найденное количество инулина в мочу или "очистился" от инулина. По мере прохождения мочи по канальцам вода всасывается обратно в кровь и концентрация инулина растет, что и находят в конечной моче.

Поскольку инулин в организме отсутствует, для определения СКФ его необходимо капельно вводить в кровоток, создавая постоянную концентрацию. Это затрудняет исследование, поэтому в клинике обычно используют эндогенное вещество креатинин, концентрация которого в крови довольно стабильна. Клиренс эндогенного креатинина получил название *пробы Реберга*. Сравнивая клиренс инулина с клиренсом других веществ, определяют процессы, участвующие в выделении этих веществ с мочой. Если клиренс определенного вещества равен клиренсу инулина, значит вещество выделяется почками только путем фильтрации в клубочках. Если клиренс вещества больше клиренса инулина, следовательно, вещество выделяется не только за счет фильтрации, но и секрецией эпителием канальцев. Если клиренс вещества меньше, чем у инулина, — вещество после фильтрации реабсорбируется в канальцах.

В норме СКФ составляет у мужчин около 125 мл/мин, а у женщин — 110 мл/мин. В сутки образуется около 180 л первичной мочи, а за 25 мин фильтруется примерно 3 л плазмы крови, т.е.

весь циркулирующий ее объем. За сутки этот объем плазмы крови фильтруется, т.е. очищается, примерно 60 раз. Так как объем конечной мочи около 1,5 л в сутки, очевидно, что из объема первичной мочи за это время всасывается в канальцах обратно в кровь примерно 178,5 л жидкости.

Поскольку первичная моча (клубочковый ультрафильтрат) образуется из плазмы крови, по своему составу она близка плазме, почти полностью лишенной белков. Так, в ультрафильтрате такое же как в плазме крови количество аминокислот, глюкозы, мочевины, креатинина, свободных ионов и низкомолекулярных комплексов. В связи с тем, что белки-анионы не проникают через клубочковый фильтр, для сохранения мембранного равновесия Доннана (равенства произведений концентрации противоположно заряженных ионов электролитов, находящихся по обе стороны мембраны) в первичной моче оказывается на 5% больше концентрация анионов хлора и бикарбоната и, пропорционально меньше концентрация катионов натрия и калия. В первичную мочу проходит небольшое количество наиболее мелких молекул белка —менее 3% гемоглобина и 0,01% альбуминов.

***Регуляция*** СКФ осуществляется за счет нервных и гуморальных влияний. Независимо от природы, регулирующие факторы влияют на СКФ за счет изменения: 1) тонуса артериол клубочков и, соответственно, объемного кровотока (плазмотока) через них и величины фильтрационного давления; 2) тонуса мезангиальных клеток и фильтрационной поверхности; 3) активности подоцитов и их "отсасывающей" функции. Нервные влияния реализуются вазомоторными ветвями почечных нервов, преимущественно симпатической природы, обеспечивающими изменение соотношения тонуса приносящих и выносящих артериол клубочков. Кроме того, симпатические влияния на юкстагломерулярные клетки через бета-адренорецепторы стимулируют секрецию ренина и тем самым реализуют ангиотензинный механизм регуляции фильтрации (спазм выносящих и(или) приносящих артериол). Гуморальные факторы (табл.12.4) могут как увеличивать, так и уменьшать клубочковую фильтрацию через три описанных выше механизма, причем эффекты вазопрессина реализуются через V-1-рецепторы (глава 5). Важнейшую роль играет ауторегуляция коркового кровотока в почке.

Канальцевая реабсорбция и ее регуляция. Сравнение состава и количества первичной и конечной мочи показывает, что в канальцах нефрона происходит процесс обратного всасывания воды и веществ, профильтровавшихся в клубочках. Этот процесс называется ***канальцевой реабсорбцией*** и в зависимости от отдела канальцев, где он происходит, различают реабсорбцию ***проксимальную*** и ***дистальную***. Реабсорбция представляет собой транспорт веществ из мочи в лимфу и кровь и в зависимости от механизма транспорта выделяют пассивную, первично и вторично активную реабсорбцию.

***Проксимальная реабсорбция*** обеспечивает полное всасывание ряда веществ первичной мочи — глюкозы, белка, аминокислот и вита-

**Таблица 12.4**
Основные гормональные влияния на процессы мочеобразования

| Процессы | Увеличивают | Уменьшают |
|---|---|---|
| Клубочковая фильтрация | Простагландины<br>Атриопептид<br>Прогестерон<br>Глюкокортикоиды<br>Окситоцин<br>Глюкагон<br>Т-3 и Т-4<br>Паратирин<br>Хорионический гонадотропин | Вазопрессин<br>Ангиотензин-II<br>Норадреналин<br>Адреналин<br>Лейкотриены |
| Канальцевая реабсорбция воды | Вазопрессин<br>Пролактин<br>Ангиотензин-II<br>Инсулин<br>Эстрогены<br>Хорионический гонадотропин | Простагландины<br>Атриопептид<br>Кинины<br>Паратирин<br>Кальцитриол<br>Т-3 и Т-4<br>Эпифизарный экстракт |

минов. В проксимальных отделах всасывается 2/3 профильтровавшихся воды и натрия, большие количества калия, двухвалентных катионов, хлора, бикарбоната, фосфата, а также мочевая кислота и мочевина. К концу проксимального отдела в его просвете остается только 1/3 объема ультрафильтрата, и, хотя его состав уже существенно отличается от плазмы крови, осмотическое давление первичной мочи остается таким же, как в плазме.

Всасывание ***воды*** происходит пассивно, по градиенту осмотического давления и зависит от реабсорбции натрия и хлорида. Реабсорбция ***натрия*** в проксимальном отделе осуществляется как активным, так и пассивным транспортом. В начальном участке канальцев это активный процесс. Хотя натрий входит в клетки эпителия через апикальную мембрану пассивно через натриевые каналы по концентрационному и электрохимическому градиенту, его выведение через базолатеральные мембраны эпителиальных клеток происходит активно с помощью натрий–калиевых насосов, использующих энергию АТФ. Сопровождающим всасывающийся натрий анионом является здесь ***бикарбонат***, а ***хлориды*** всасываются плохо. Объем мочи в канальце уменьшается из-за пассивной реабсорбции воды, и концентрация хлоридов в его содержимом растет. В конечных участках проксимальных канальцев межклеточные контакты высоко проницаемы для хлоридов (концентрация которых повысилась) и они пассивно по градиенту всасываются из мочи. Вместе с ними пассивно реабсорбируются натрий и вода. Такой пассивный транспорт одного иона (натрия) вместе с пассивным транспортом другого (хлорида) носит название ***котранспорта***. Таким образом, в проксимальном отделе нефрона существуют два механизма всасывания воды и ионов: 1) активный транспорт натрия с пассивной реабсорбцией

бикарбоната и воды, 2) пассивный транспорт хлоридов с пассивной реабсорбцией натрия и воды. Поскольку натрий и другие электролиты всегда всасываются в проксимальных канальцах с осмотически эквивалентным количеством воды, моча в проксимальных отделах нефрона остается изоосмотичной плазме крови.

Проксимальная реабсорбция *глюкозы* и *аминокислот* осуществляется с помощью специальных переносчиков щеточной каемки апикальной мембраны эпителиальных клеток. Эти переносчики транспортируют глюкозу или аминокислоту только если одновременно связывают и переносят натрий. Пассивное перемещение натрия по градиенту внутрь клеток ведет к прохождению через мембрану и переносчика с глюкозой или аминокислотой. Для реализации этого процесса необходима низкая концентрация в клетке натрия, создающая градиент концентрации между внешней и внутриклеточной средой, что обеспечивается энергозависимой работой натрий-калиевого насоса базальной мембраны. Поскольку перенос глюкозы или аминокислоты связан с натрием, а его транспорт определяется активным удалением натрия из клетки, такой вид транспорта называют ***вторично активным*** или ***симпортом***, т.е. совместным пассивным транспортом одного вещества (глюкоза) из-за активного транспорта другого (натрия) с помощью одного переносчика.

Поскольку для реабсорбции глюкозы необходимо связывание каждой ее молекулы с молекулой переносчика, очевидно, что при избытке глюкозы может произойти полная загрузка всех молекул переносчиков и глюкоза уже не сможет всасываться в кровь. Эта ситуация характеризуется понятием *"максимальный канальцевый транспорт вещества"*, которое отражает максимальную загрузку канальцевых переносчиков при определенной концентрации вещества в первичной моче и, соответственно, в крови. Постепенно повышая содержание глюкозы в крови и тем самым в первичной моче, можно легко обнаружить ту величину ее концентрации, при которой глюкоза появляется в конечной моче и когда ее экскреция начинает линейно зависеть от прироста уровня в крови. Эта концентрация глюкозы в крови и, соответственно, ультрафильтрате свидетельствует о том, что все канальцевые переносчики достигли предела функциональных возможностей и полностью загружены. В это время реабсорбция глюкозы максимальна и составляет от 303 мг/мин у женщин и до 375 мг/мин у мужчин. Величине максимального канальцевого транспорта соответствует более старое понятие *"почечный порог выведения"*.

***Почечным порогом выведения*** называют ту концентрацию вещества в крови и в первичной моче, при которой оно уже не может быть полностью реабсорбировано в канальцах и появляется в конечной моче. Такие вещества, для которых может быть найден порог выведения, т.е. реабсорбирующиеся при низких концентрациях в крови полностью, а при повышенных концентрациях — не полностью, носят название *пороговых*. Типичным примером является глюкоза, которая полностью всасывается из первичной мочи при концентрациях в плазме крови ниже 10 моль/л, но появляется в конечной

моче, т.е. полностью не реабсорбируется, при содержании ее в плазме крови выше 10 моль/л. Следовательно, для глюкозы порог выведения составляет 10 моль/л.

Вещества, которые вообще не реабсорбируются в канальцах (инулин, маннитол) или мало реабсорбируются и выделяются пропорционально накоплению в крови (мочевина, сульфаты и др.), называются *непороговыми*, т.к. для них порога выведения не существует.

Малые количества профильтровавшегося *белка* практически полностью реабсорбируются в проксимальных канальцах с помощью пиноцитоза. Мелкие белковые молекулы абсорбируются на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и поглощаются ими с образованием вакуолей, которые передвигаясь сливаются с лизосомами. Протеолитические ферменты лизосом расщепляют поглощенный белок, после чего низкомолекулярные фрагменты и аминокислоты переносятся в кровь через базолатеральную мембрану клеток.

*Дистальная реабсорбция* ионов и воды по объему значительно меньше проксимальной. Однако, существенно меняясь под влиянием регулирующих воздействий, она определяет состав конечной мочи и способность почки выделять либо концентрированную, либо разведенную мочу (в зависимости от водного баланса организма). В дистальном отделе нефрона происходит активная реабсорбция *натрия*. Хотя здесь всасывается всего 10% от профильтровавшегося количества катиона, этот процесс обеспечивает выраженное уменьшение его концентрации в моче и, напротив, повышение концентрации в интерстициальной жидкости, что создает значительный градиент осмотического давления между мочой и интерстицием. *Хлор* всасывается преимущественно пассивно вслед за натрием. Способность эпителия дистальных канальцев секретировать в мочу Н–ионы связана с реабсорбцией ионов натрия, этот вид транспорта в виде обмена натрия на протон получил название "*антипорт*". Активно всасывается в дистальном отделе канальцев *калий, кальций* и *фосфаты*. В собирательных трубочках, главным образом юкстамедуллярных нефронов, под влиянием вазопрессина повышается проницаемость стенки для *мочевины* и она, благодаря высокой концентрации в просвете канальца, пассивно диффундирует в окружающее интерстициальное пространство, увеличивая его осмолярность. Под влиянием вазопрессина стенка дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек становится проницаемой и для *воды*, в результате чего происходит ее реабсорбция по осмотическому градиенту в гиперосмолярный интерстиций мозгового вещества и далее в кровь.

Способность почки образовывать концентрированную или разведенную мочу обеспечивается деятельностью *противоточно–множительной канальцевой системы* почки, которая представлена параллельно расположенными коленами петли Генле и собирательными трубочками (рис.12.2). Моча двигается в этих канальцах в противоположных направлениях (почему систему и назвали противоточной), а процессы транспорта веществ в одном колене системы усилива-

ются ("умножаются") за счет деятельности другого колена. Определяющую роль в работе противоточного механизма играет восходящее колено петли Генле, стенка которого непроницаема для воды, но активно реабсорбирует в окружающее интерстициальное пространство ионы натрия. В результате, интерстициальная жидкость становится гиперосмотичной по отношению к содержимому нисходящего колена петли и по направлению к вершине петли осмотическое давление в окружающей ткани растет. Стенка же нисходящего колена проницаема для воды, которая пассивно уходит из просвета в гиперосмотичный интерстиций. Таким образом, в нисходящем колене моча из-за всасывания воды становится все более и более гиперосмотичной, т.е. устанавливается осмотическое равновесие с интерстициальной жидкостью. В восходящем колене, из-за всасывания натрия, моча становится все менее осмотичной и в корковый отдел дистального канальца восходит уже гипотоничная моча. Однако ее количество из-за всасывания воды и солей в петле Генле существенно уменьшилось.

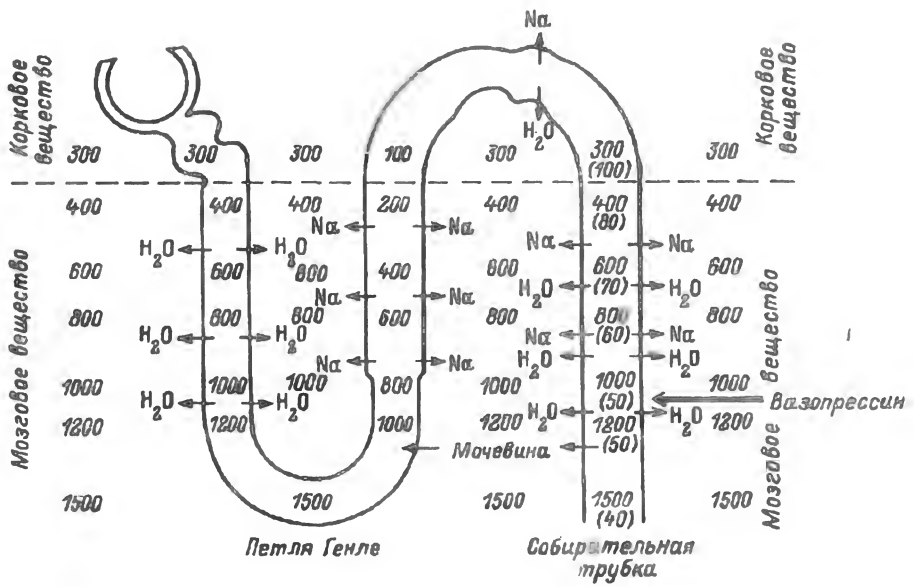



**Рис.12.2.** Противоточно-множительная тубулярная система мозгового вещества почки.

Цифрами обозначены величины осмотического давления интерстициальной жидкости и мочи. В собирательной трубочке цифрами в скобках обозначено осмотическое давление мочи в отсутствие вазопрессина (разведение мочи), цифрами без скобок — осмотическое давление мочи в условиях действия вазопрессина (концентрирование мочи).

Собирательная трубочка, в которую затем поступает моча, тоже образует с восходящим коленом петли Генле противоточную систему. Стенка собирательной трубочки становится проницаемой для воды только в присутствии ***вазопрессина.*** В этом случае, по мере продвижения мочи по собирательным трубочкам вглубь мозгового вещества, в котором нарастает осмотическое давление из-за всасывания натрия в восходящем колене петли Генле, все больше воды пассивно уходит в гиперосмотичный интерстиций и моча становится все более концентрированной.

Под влиянием вазопрессина реализуется еще один важный для концентрирования мочи механизм — пассивный выход мочевины из собирательных трубочек в окружающий интерстиций. Всасывание воды в верхних отделах собирательных трубочек ведет к нарастанию концентрации мочевины в моче, а в самых нижних их отделах, расположенных в глубине мозгового вещества, вазопрессин повышает проницаемость для мочевины и она пассивно диффундирует в интерстиций, резко повышая его осмотическое давление. Таким образом, интерстиций мозгового вещества становится наиболее высоко осмотичным в области вершины почечных пирамид, где и происходит увеличение всасывания воды из просвета канальцев в интерстиций и концентрирование мочи.

Мочевина интерстициальной жидкости по концентрационному градиенту диффундирует в просвет тонкой восходящей части петли Генле и вновь поступает с током мочи в дистальные канальцы и собирательные трубочки. Так осуществляется кругооборот мочевины в канальцах, сохраняющих высокий уровень ее концентрации в мозговом веществе. Описанные процессы протекают в основном в юкстамедуллярных нефронах, имеющих наиболее длинные петли Генле, спускающиеся глубоко внутрь мозгового вещества почки.

В мозговом веществе почки имеется и другая — ***сосудистая противоточная система,*** образованная кровеносными капиллярами. Поскольку кровеносная сеть юкстамедуллярных нефронов образует длинные параллельные прямые нисходящие и восходящие капиллярные сосуды (рис.12.1), спускающиеся вглубь мозгового вещества, двигающаяся по нисходящему прямому капиллярному сосуду кровь постепенно отдает воду в окружающее интерстициальное пространство в силу нарастающего осмотического давления в ткани и, напротив, обогащается натрием и мочевиной, сгущается и замедляет свое движение. В восходящем капиллярном сосуде по мере движения крови в ткани с постепенно снижающимся осмотическим давлением происходят обратные процессы — натрий и мочевина по концентрационному градиенту диффундируют обратно в ткань, а вода всасывается в кровь. Таким образом, и эта противоточная система способствует поддержанию высокого осмотического давления в глубоких слоях ткани мозгового вещества, обеспечивая удаление воды и удержание натрия и мочевины в интерстиции.

Деятельность описанных противоточных систем во многом зависит от скорости движения находящихся в них жидкостей (мочи или крови). Чем скорее будет двигаться моча по трубкам противоточной

системы канальцев, тем меньшие количества натрия, мочевины и воды успеют реабсорбироваться в интерстиций и большие количества менее концентрированной мочи будут выделяться почкой. Чем выше будет скорость кровотока по прямым капиллярным сосудам мозгового вещества почки, тем больше натрия и мочевины унесет кровь из почечного интерстиция, т.к. они не успеют диффундировать из крови назад в ткань. Этот эффект называют "***вымыванием***" осмотически активных веществ из интерстиция, в результате его осмолярность падает, концентрирование мочи уменьшается и почкой выделяется больше мочи ***низкого удельного веса*** (разведение мочи). Чем медленнее происходит движение мочи или крови в мозговом веществе почек, тем больше осмотически активных веществ накапливается в интерстиции и выше способность почки ***концентрировать*** мочу.

***Регуляция канальцевой реабсорбции*** осуществляется как нервным, так и, в большей мере, гуморальным путем.

Нервные влияния преимущественно реализуются симпатическими проводниками и медиаторами через бета-адренорецепторы мембран клеток проксимальных и дистальных канальцев. Симпатические эффекты проявляются в виде активации процессов реабсорбции глюкозы, натрия, воды и фосфатов и реализуются через систему вторичных посредников (аденилатциклаза — цАМФ). В регуляции процессов метаболизма почечной ткани существенную роль играют трофические влияния симпатической нервной системы. Нервная регуляция кровообращения в мозговом веществе почки увеличивает или уменьшает эффективность сосудистой противоточной системы и концентрирование мочи. Сосудистые эффекты нервной регуляции могут опосредоваться через внутрипочечные системы гуморальных регуляторов — ренин-ангиотензинную, кининовую, простагландины и др.

Основным фактором регуляции реабсорбции ***воды*** в дистальных отделах нефрона является гормон ***вазопрессин***, называвшийся ранее ***антидиуретическим гормоном***. Этот гормон образуется в супраоптическом и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и поступает в кровь из нейрогипофиза. Влияние вазопрессина на проницаемость эпителия канальцев обусловлено наличием рецепторов к гормону, относящихся к V-2 типу, на поверхности базолатеральной мембраны клеток эпителия. Образование гормон-рецепторного комплекса (глава 3), влечет за собой через посредство GS-белка и гуанилового нуклеотида активацию аденилатциклазы и образование цАМФ у базолатеральной мембраны (рис.12.3). После этого цАМФ пересекает клетку эпителия и, достигнув апикальной мембраны, активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы. Под влиянием этих ферментов происходит фосфорилирование мембранных белков, приводящее к повышению проницаемости для воды и увеличению поверхности мембраны. Перестройка ультраструктур клетки ведет к образованию специализированных вакуолей, переносящих большие потоки воды по осмотическому градиенту от апикальной к базолатеральной мембране, не позволяя самой клетке набухать. Такой транспорт воды через клетки эпителия реализуется вазопрессином в собирательных трубочках. Кроме того, в дистальных

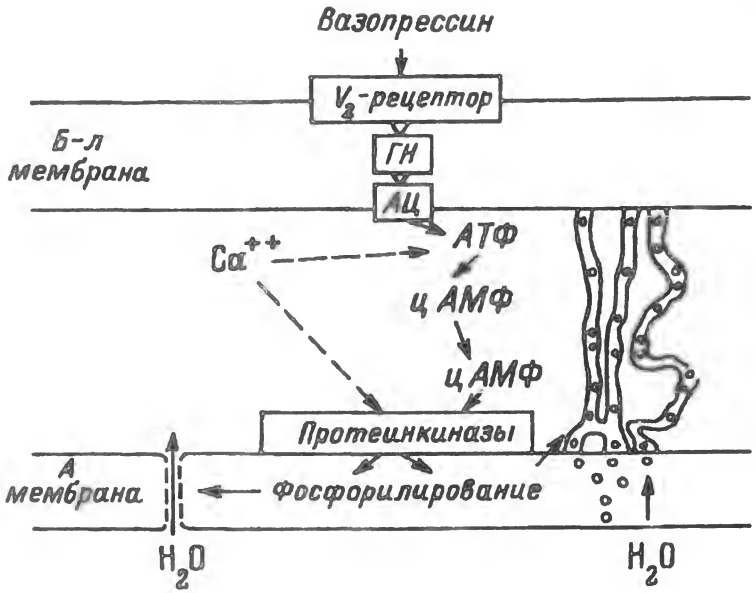



**Рис. 12.3.** Механизм действия вазопрессина на проницаемость собирательных трубочек для воды.
Б-л мембрана — базолатеральная мембрана клеток,
А мембрана — апикальная мембрана,
ГН — гуанидиновый нуклеотид, АЦ — аденилатциклаза.

канальцах вазопрессин обусловливает активацию и выход из клеток гиалуронидаз, вызывающих расщепление гликозаминогликанов основного межклеточного вещества и межклеточный пассивный транспорт воды по осмотическому градиенту.

Канальцевая реабсорбция воды регулируется и другими гормонами. С учетом механизмов действия все гормоны, регулирующие реабсорбцию воды, можно представить в виде шести групп:

1) повышающие проницаемость мембран дистальных отделов нефрона для воды (вазопрессин, пролактин, хорионический гонадотропин);

2) меняющие чувствительность клеточных рецепторов к вазопрессину (паратирин, кальцитонин, кальцитриол, простагландины, альдостерон);

3) меняющие осмотический градиент интерстиция мозгового слоя почки и, соответственно, пассивный осмотический транспорт воды (паратирин, кальцитриол, тиреоидные гормоны, инсулин, вазопрессин);

4) меняющие активный транспорт натрия и хлорида, а за счет этого и пассивный транспорт воды (альдостерон, вазопрессин, атриопептид, прогестерон, глюкагон, кальцитонин, простагландины);

5) повышающие осмотическое давление канальцевой мочи за счет нереабсорбированных осмотически активных веществ, например глюкозы (контринсулярные гормоны);

6) меняющие кровоток по прямым сосудам мозгового вещества и, тем самым, накопление или "вымывание" осмотически активных веществ из интерстиция (ангиотензин-II, кинины, простагландины, паратирин, вазопрессин, атриопептид).

Канальцевая реабсорбция электролитов, также как и воды, регулируется преимущественно гормональными, а не нервными влияниями.

Реабсорбция ***натрия*** в проксимальных канальцах активируется альдостероном и угнетается паратирином, в толстой части восходящего колена петли Генле реабсорбция натрия активируется вазопрессином, глюкагоном, кальцитонином, а угнетается простагландинами Е. В дистальном отделе канальцев основными регуляторами транспорта натрия являются альдостерон (активация), простагландины и атриопептид (угнетение). Регуляция канальцевого транспорта ***кальция, фосфата*** и частично ***магния*** обеспечивается, в основном, кальцийрегулирующими гормонами. Паратирин имеет в канальцевом аппарате почки несколько участков действия. В проксимальных канальцах (прямой отдел) всасывание кальция происходит параллельно с транспортом натрия и воды. Угнетение реабсорбции натрия в этом отделе под влиянием паратирина сопровождается параллельным снижением реабсорбции кальция. За пределами проксимального канальца паратирин избирательно усиливает реабсорбцию кальция, особенно в дистальном извитом канальце и корковой части собирательных трубочек. Реабсорбция кальция активируется также кальцитриолом, а подавляется кальцитонином. Всасывание фосфата в канальцах почки угнетается и паратирином (проксимальная реабсорбция), и кальцитонином (дистальная реабсорбция), а усиливается кальцитриолом и соматотропином. Паратирин активирует реабсорбцию магния в корковой части восходящего колена петли Генле и тормозит проксимальную реабсорбцию ***бикарбоната***.

К а н а л ь ц е в а я  с е к р е ц и я  и  е е  р е г у л я ц и я. ***Канальцевой секрецией*** называют активный транспорт в мочу веществ, содержащихся в крови или образуемых в самих клетках канальцевого эпителия, например аммиака. Секреция осуществляется, как правило, против концентрационного или электрохимического градиента с затратами энергии. Путем канальцевой секреции из крови выделяются как ионы ($K^+$, $H^+$), органические кислоты и основания эндогенного происхождения, так и поступившие в организм чужеродные вещества, в том числе органического происхождения. Для ряда чужеродных организму веществ органической природы (антибиотиков, красителей и рентгеноконтрастных препаратов) скорость и интенсивность выделения из крови путем канальцевой секреции значительно превышает их выведение путем клубочковой фильтрации. Таким образом, канальцевая секреция является одним из механизмов обеспечения гомеостазиса.

Способностью к секреции обладают клетки эпителия и проксимального, и дистальных отделов канальцев. При этом, клетки проксимальных канальцев секретируют органические соединения с помощью специальных переносчиков: один из которых обеспечивает

секрецию органических кислот (парааминогиппуровой кислоты, диодраста, фенолрота, пенициллина и др.), а другой — секрецию органических оснований (гуанидина, пиперидина, тиамина, холина, серотонина, хинина, морфина и т.п.). Секреция водородных ионов происходит в проксимальных канальцах в большей мере, чем в дистальных. Однако, дистальная секреция водородных ионов играет основную роль в регуляции кислотно-основного состояния внутренней среды (см. главу 13).

Секреция калия происходит в дистальных канальцах и собирательных трубочках, регуляция осуществляется альдостероном, усиливающим секрецию $K^+$ и подавляющим его реабсорбцию. Секреция аммиака, образующегося в самих клетках эпителия, происходит и в проксимальном, и в дистальном отделах.

Регуляция канальцевой секреции осуществляется с помощью гормонов и симпатической нервной системы. Эффекты нервной регуляции осуществляются за счет изменений кровотока в постгломерулярных капиллярах почки, т.е. транспорта веществ с кровью секретирующим клеткам, и влияния на энергетический обмен в клетках эпителия канальцев. К числу гормонов, усиливающих проксимальную канальцевую секрецию органических веществ за счет метаболических эффектов, относятся соматотропин аденогипофиза, иодсодержащие гормоны щитовидной железы и андрогены.

Процесс секреции некоторых веществ в проксимальных канальцах идет настолько интенсивно, что за одно прохождение крови через корковое вещество почек из нее удаляются полностью путем секреции такие вещества как, например, парааминогиппуровая кислота или рентгеноконтрастные препараты. Следовательно, определяя клиренс этих веществ можно рассчитать объем плазмы крови, проходящей в единицу времени через кору почек, или величину ***эффективного*** (т.е. участвующего в мочеобразовании) ***почечного плазмотока.***

Состав и свойства конечной мочи. В сутки у человека образуется и выделяется от 0,7 до 2 л мочи. Эта величина носит название *суточного диуреза* и зависит от количества выпитой жидкости, т.к. здоровым человеком выделяется 65–80% ее объема с мочой. Основное количество мочи образуется днем, тогда как ночью оно составляет не более половины дневного объема. Удельный вес мочи колеблется в широком диапазоне — от 1005 до 1025, обратно пропорционально объему принятой жидкости и образовавшейся мочи. Реакция суточной мочи обычно слегка кислая, однако pH колеблется в зависимости от характера питания. При растительной пище моча приобретает щелочную реакцию, а при белковой — становится более кислой. Моча обычно прозрачна, но имеет небольшой осадок, получаемый при центрифугировании и состоящий из малого количества эритроцитов, лейкоцитов и эпителиальных клеток. В осадке мочи, собранной за 12 ночных часов, содержится от 0 до 400 000 эритроцитов, от 300 000 до 1,8 миллионов лейкоцитов. Здесь также могут присутствовать кристаллы мочевой кислоты, уратов и оксалата кальция (в кислой моче) или кристаллы мочекислого аммония, фосфорнокислого и углекислого кальция (в щелочной моче). Белок и глюкоза в

конечной моче практически отсутствуют, содержание аминокислот не превышает 0,5 г за сутки. Поскольку в канальцах нефрона происходит обратное всасывание основной части профильтровавшейся воды, солей и других веществ, то выделяется их с мочой от 45% (мочевина) до 0,04% (бикарбонат) от профильтровавшегося количества. Однако, за счет всасывания воды и процессов концентрирования мочи, а также секреции в канальцах, содержание в конечной моче ряда веществ превышает их концентрацию в плазме крови: мочевины в 67 раз, калия в 7, сульфатов в 90, фосфатов в 16 раз. В небольших количествах в мочу поступают производные продуктов гниения белков в кишечнике — индола, скатола, фенола. В моче содержится широкий спектр органических кислот, небольшие концентрации витаминов (кроме жирорастворимых), биогенные амины и их метаболиты, стероидные гормоны и их метаболиты, ферменты и пигменты, определяющие цвет мочи. С мочой в разных концентрациях, зависящих от ее количества, выделяются практически все неорганические катионы и анионы, в том числе и широкий спектр микроэлементов.

Механизмы выведения мочи и мочеиспускания. Образовавшаяся в структурах нефрона моча поступает в почечные лоханки. По мере их заполнения и растяжения достигается порог раздражения *механорецепторов*, приводящий к рефлекторному сокращению мускулатуры лоханки и раскрытию мочеточника. За счет перистальтических сокращений их гладкой мускулатуры моча поступает в мочевой пузырь. Гладкие мышцы лоханки и мочеточников обладают значительной степенью автоматии, в связи с чем их перистальтика вызывается растяжением объемом поступающей мочи.

Заполняющая мочевой пузырь моча по мере накопления начинает растягивать его стенки, но при этом напряжение стенок пузыря не повышается до определенной величины растяжения, обычно соответствующей объему мочи в пузыре около 400 мл. Появление напряжения стенки мочевого пузыря вызывает позывы к мочеиспусканию, так как раздражение механорецепторов ведет к поступлению афферентной информации в крестцовые отделы спинного мозга и формированию сложного рефлекторного акта. В этом акте участвуют не только спинальные, но и расположенные в головном мозге центральные структуры, позволяющие осуществлять произвольную задержку мочеиспускания или его начало, а также обеспечивающие сенсорно-эмоциональную реакцию. Акт мочеиспускания реализуется благодаря тому, что эфферентные импульсы из спинального центра по парасимпатическим нервным волокнам достигают мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, одновременно обеспечивая сокращение гладкой мышцы стенки мочевого пузыря и расслабление двух сфинктеров — шейки мочевого пузыря и мочеиспускательного канала.

**Экскреторная функция почек. Принципы искусственного внепочечного очищения крови.** *Экскреторная функция почек* состоит в выделении из внутренней среды организма с помощью процессов мочеобразования конечных и промежуточных продуктов обмена (метаболитов), экзогенных веществ, а также избытка воды и

физиологически ценных минеральных и органических соединений. Особое значение имеет при этом выделение продуктов азотистого метаболизма (мочевина, мочевая кислота, креатинин и др.), $H^+$-ионов, индолов, фенолов, гуанидинов, аминов и ацетоновых тел. Это важно не только потому, что их экскреция осуществляется преимущественно почками, но и ввиду того, что накопление этих веществ в крови при нарушении экскреторной функции почек ведет к развитию токсического состояния, называемого уремией. ***Уремия*** (мочекровие) — патологическое состояние, обусловленное задержкой в крови продуктов азотистого обмена, ацидозом, нарушениями водно-электролитного и осмотического гомеостазиса из-за недостаточности почечных функций. Уремия проявляется снижением возбудимости нервной системы вплоть до потери сознания (кома), расстройствами внешнего и тканевого дыхания, кровообращения, снижением температуры тела; может вести к летальному исходу. Многие проявления уремии можно получить в эксперименте, удалив у животных обе почки. Компенсаторное усиление функции других органов выделения не в состоянии при этом предотвратить развитие уремии. При удалении же одной почки, уремическое состояние не формируется, т.к. нефроны оставшейся почки не только усиливают свою функцию, но начинает увеличиваться масса и число функционирующих нефронов. Это ведет к значительному повышению клубочковой фильтрации, активации канальцевой реабсорбции и секреции, компенсирующих функции отсутствующей почки.

При почечной недостаточности и формировании состояния уремии возникает необходимость искусственного дополнительного внепочечного очищения крови от накапливающихся в крови метаболитов. По аналогии с происходящим в клубочках переносе веществ через полунепроницаемую мембрану (диализ) методы искусственного очищения получили название ***внепочечного гемодиализа***. Существует два методических подхода для гемодиализа: ***экстракорпоральный*** ("искусственная почка") и ***интракорпоральный*** или перитонеальный гемодиализ.

Все многочисленные варианты аппарата ***"искусственная почка"*** состоят из полунепроницаемой мембраны (обычно гидратцеллюлозной), с одной стороны которой течет кровь, а с другой стороны — диализирующий (солевой) раствор, обычно содержащий меньшие, чем в крови концентрации натрия. В зависимости от содержания в крови ионов Ca, Mg, K и кислотно-щелочного состояния в диализирующий раствор вводят больше или меньше солей этих ионов, а также бикарбонат для коррекции ацидоза. Повышая давление крови над мембраной или объемную скорость кровотока, либо снижая давление диализирующей жидкости под мембраной, увеличивают скорость ультрафильтрации через мембрану, т.е. скорость искусственного гемодиализа.

***Перитонеальный гемодиализ*** основан на том, что брюшина является естественной полунепроницаемой мембраной и при промывании брюшинной полости солевыми растворами происходит процесс диализа. Перенос веществ через брюшину происходит медленнее, чем при экстракорпоральном гемодиализе, но спектр удаляемых из внутренней среды метаболитов шире.

При резких нарушениях функций обеих или единственной почки искусственный гемодиализ является лишь этапом подготовки к *трансплантации почки*. Пересаженная почка, при отсутствии явлений иммунологической несовместимости и отторжения, эффективно функционирует многие годы. Способность пересаженной почки концентрировать и разводить мочу, менять экскрецию ионов в зависимости от состояния водно-солевого баланса в организме, свидетельствует о ведущей роли гуморальных механизмов в регуляции функций почек.

**Метаболическая функция почек.** *Метаболическая функция* почек состоит в обеспечении гомеостазиса обменных процессов в организме, поддержании во внутренней среде определенного уровня и состава компонентов метаболизма. При этом участие почки в процессах обмена веществ в организме обеспечивается не только экскрецией субстратов и метаболитов, но и протекающими в ней биохимическими процессами. Почка метаболизирует фильтрующиеся с мочой пептиды малой молекулярной массы и денатурированные белки, возвращая в кровь аминокислоты и поддерживая в крови уровень этих пептидов, в том числе и гормонов. Ткань почки обладает способностью к новообразованию глюкозы — *глюконеогенезу*, причем в расчете на единицу массы органа эта способность у почки выше, чем в печени. При длительном голодании примерно половина поступающей в кровь глюкозы образуется почками. Почка является основным органом окислительного катаболизма инозитола, здесь синтезируются важный компонент клеточных мембран фосфатидилинозитол, глюкуроновая кислота, триацилглицерины и фосфолипиды, поступающие в кровоток, а также простагландины и кинины.

**Роль почек в регуляции артериального давления.** Почки участвуют в регуляции артериального давления благодаря нескольким механизмам.

1. В почках образуется ренин, являющийся (глава 5) частью *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы* (РААС), которая обеспечивает регуляцию тонуса кровеносных сосудов, поддержание баланса натрия в организме и объема циркулирующей крови, активацию адренергических механизмов регуляции насосной функции сердца и сосудистого тонуса. Уменьшение уровня давления крови в приносящей артериоле клубочка, повышение симпатического тонуса и концентрации натрия в моче дистального канальца активирует секрецию ренина, что с помощью ангиотензина-II и альдостерона способствует нормализации сниженной величины артериального давления. Неадекватно избыточная секреция ренина и активация РААС может быть причиной повышенного артериального давления.

2. Почка экскретирует большинство гормональных и физиологически активных веществ, обладающих выраженными сердечно-сосудистыми эффектами. За счет изменений экскреции поддерживается оптимальный уровень в крови гуморальных регуляторов артериального давления.

3. В почке образуются вещества депрессорного действия, т.е. снижающие тонус сосудов и артериальное давление — нейтральный депрессорный липид мозгового вещества, простагландины, кинины и др. Их образование получило название *"антигипертензивной"* функции почек, поскольку ее нарушение может приводить к артериальной гипертензии.

4. Почка экскретирует воду и электролиты, а их содержание в крови, вне- и внутриклеточной среде является важным для поддержания уровня артериального давления. Степень задержки натрия и воды во внутренней среде меняет объем циркулирующей крови. Однако, большую роль играет содержание натрия, калия и кальция во вне- и внутриклеточной среде, поскольку оно определяет сократимость миокарда и сосудистый тонус, а также реактивность сердца и сосудов к регуляторным нейро-гуморальным влияниям.

5. Одним из факторов участия почек в регуляции артериального давления является механизм *"давление-диурез"*. Повышение артериального давления ведет к увеличению диуреза, за счет потери кровью большого объема жидкости уменьшается объем циркулирующей крови и нормализуется артериальное давление. Напротив, падение давления крови вызывает снижение мочеобразования, задержку воды, повышение объема крови и восстановление уровня давления. Сдвиги фильтрационного давления и СКФ при этом не играют значимой роли из-за мощной ауторегуляции клубочкового кровотока, поддерживающей его неизменным при широком диапазоне колебаний уровня артериального давления. Однако, при повышенном артериальном давлении ускоряется кровоток по прямым сосудам мозгового вещества почки и происходит "вымывание" осмотического градиента натрия и мочевины, что снижает реабсорбцию воды и приводит к ослаблению способности почки концентрировать мочу. Ее выделяется значительно больше и объем циркулирующей крови уменьшается. При снижении артериального давления кровоток в мозговом веществе замедляется, осмотический градиент интерстиция растет, повышается обратное всасывание воды и пополнение объема циркулирующей крови, в результате чего восстанавливается и артериальное давление. Еще большее значение имеет повышение реабсорбции натрия при снижении артериального давления или натриурез при повышенном давлении крови, что задерживает или выводит натрий из внеклеточной и внутриклеточной среды и тем самым меняет возбудимость и сократимость миокарда, сосудистый тонус, адренореактивность сердца и сосудов.

## 12.4. Интегративные механизмы регуляции водно-солевого обмена и гомеостатическая функция почек

*Водно-солевой гомеостазис* является одной из важнейших характеристик внутренней среды организма. От состояния водно-солевого обмена зависят фундаментальные свойства клеток и тканей (энергетический и пластический метаболизм, возбудимость, проводимость

и сократимость, секреторная способность и т.п.) и, соответственно, функции практически всех физиологических систем. Основные характеристики водно-солевого обмена — количество поступающих в организм жидкости и солей, объемы внеклеточных и внутриклеточных водных пространств, содержание в них отдельных электролитов и осмотическое давление, наконец, выделение воды и солей почками — имеют взаимосвязанные комплексные механизмы регуляции. Эти механизмы легко проследить на примерах изменения приема жидкости или ее потерь, сдвигов баланса натрия и калия, изменения объема крови.

***Ограничение приема воды*** (рис.12.4) приводит к дегидратации внутренней среды организма, при этом имеет место повышение осмотического давления плазмы крови и внеклеточной жидкости, что

**Рис.12.4.** Гомеостатическая регуляция водно-солевого обмена при дефиците воды и дегидратации.

дало основание именовать этот вид дегидратации *гипертонической* или *истинной*. Повышение осмотического давления плазмы крови вызывает перераспределение жидкости и электролитов между кровью, внеклеточной жидкостью и лимфой, а также между внеклеточной и внутриклеточной средой направленное на нормализацию сдвига осмотического давления. Начальные механизмы регуляции заключаются в буферировании белками и эритроцитами катионов; образовании с ними сложных химических соединений, с измененными осмотическими свойствами и гидрофильностью; диффузии осмотически активных веществ из крови в тканевую жидкость и лимфу; осмотическом токе воды в противоположном направлении; усилении всасывания воды в кишечнике и т.п. При небольших физиологических уровнях дегидратации этих механизмов бывает достаточно для обеспечения водно-солевого гомеостазиса.

Повышенное осмотическое давление жидкостей внутренней среды раздражает осморецепторы, приводя к формированию осморегулирующих рефлексов и жажды.

*Осморегулирующие рефлексы* начинаются от периферических и центральных *осморецепторов*. Периферические осморецепторы расположены в интерстициальном пространстве тканей и кровеносных сосудах печени (система воротной вены), сердца, пищеварительного тракта, почек, селезенки, а также в рефлексогенной зоне каротидного синуса. Поскольку осмотическое давление преимущественно связано с ионами натрия, часть осморецепторов является специализированными *натриорецепторами*. Наиболее мощными рецептивными полями для натрия являются интерстициальные пространства печени и предсердий. Описаны также тканевые рецепторы, воспринимающие концентрацию ионов калия, кальция и магния. Центральные осморецепторы относятся к клеткам супраоптического ядра гипоталамуса, непосредственно воспринимающим сдвиги осмотического давления притекающей в межуточный мозг крови и концентрацию в ней натрия (натриорецепторы).

*Афферентная* информация от тканевых осмо- и натриорецепторов поступает по волокнам блуждающего нерва и задних корешков спинного мозга в центральную нервную систему, где направляется в *центр осморегуляции*, локализованный в ядрах переднего гипоталамуса — супраоптическом и паравентрикулярном. *Эфферентное* звено осморегулирующих и натрийрегулирующих рефлексов включает как вегетативные нервы, так и гормональные сигналы. Осмо- и натрийрегулирующие рефлексы увеличивают нейросекрецию и содержание в крови вазопрессина и секрецию натриуретического атриопептида. Вазопрессин повышает в почках проницаемость дистальных канальцев и собирательных трубочек для воды, и она пассивно реабсорбируется по осмотическому градиенту, т.е. реализуется механизм концентрирования мочи. Вазопрессин повышает всасывание воды и в других органах — кишечнике, желчном пузыре, слюнных и пищеварительных железах. Натриуретический атриопептид, как и в меньшей степени вазопрессин, ведут к повышенному выведению натрия из крови, что устраняет увеличение осмотического давления

Важнейшей приспособительной реакцией организма при дегидратации является жажда. ***Жажда*** — это субъективное ощущение, возникающее при абсолютном или относительном (к содержанию натрия) дефиците воды и приводящее к поведенческой реакции приема воды. Таким образом, жажда является одной из основных биологических мотиваций (т.е. побуждений к деятельности), обеспечивающих поддержание жизнедеятельности. Формирование чувства жажды связано с возбуждением ***питьевого центра***, локализованного в структурах гипоталамуса и лимбики. Возбуждение центра обусловлено несколькими причинами.

Во-первых, при повышении осмотического давления крови и внеклеточной жидкости, уровня натрия в них, происходит раздражение центральных и периферических осморецепторов и рефлекторное возбуждение центра.

Во-вторых, возбуждение центра и возникновение жажды имеет место и при уменьшении объема циркулирующей крови без сдвига осмотического давления. В этом случае ее формирование обусловлено двумя механизмами: 1) волюморефлексом от ***волюморецепторов*** правого предсердия и полых вен, возникающим в ответ на уменьшение растяжения этих областей низкого давления сниженным объемом крови; 2) уменьшенный объем крови ведет к активации юкстагломерулярного аппарата почек и секреции ренина, что увеличивает в крови уровень ангиотензина-II. Ангиотензин-II — один из мощных ***дипсогенных*** (от греческого dipsa — жажда) факторов, стимулирующий структуры субфорникального органа межуточного мозга, который является частью питьевого центра.

В-третьих, в механизме возбуждения питьевого центра и генезе жажды играют роль образуемые в самой мозговой ткани нейропептиды. Повышение концентрации натрия в крови при дегидратации влечет за собой образование в мозговой ткани натриуретического пептида, подобного атриопептиду, также относящегося к дипсогенным факторам. Дипсогенными являются и образуемые в мозговой ткани ангиотензин-II, окситоцин и вазопрессин.

Выраженное и продолжительное ограничение приема воды — ***водное голодание*** — ведет к выходу жидкости из клеток во внеклеточную среду и формированию состояния дегидратации клеток, что вызывает тяжелые расстройства, особенно со стороны центральной нервной системы, клетки которой чувствительны к сдвигам водно-солевого гомеостазиса. Как правило вместе с водой из клеток выходит $K^+$, что еще более усугубляет расстройства деятельности нервной системы и других возбудимых тканей.

***Избыточные потери воды*** (при гипервентиляции легких, обильном потоотделении при тяжелой физической работе и высокой температуре среды) также ведут к гипертонической гипергидратации, поскольку при этом потери воды намного превышают потерю электролитов (главным образом, натрия). Формирующиеся при этом интегративные механизмы регуляции водно-солевого гомеостазиса аналогичны описанным выше при дефиците приема жидкости. При рвоте и поносах происходит потеря жидкости изотоничной плазме крови,

т.е. теряется не только вода, но и содержащиеся в ней электролиты, преимущественно натрий и хлориды. Такая дегидратация носит название *изотонической* и для нее характерен истинный дефицит натрия в организме. Изотоническая дегидратация сопровождается обязательным уменьшением объема циркулирующей плазмы и крови, что определяет формирование приспособительных реакций: повышается нейросекреция вазопрессина за счет рефлекса с волюморецепторов предсердий и полых вен (что активирует реабсорбцию воды в почках), усиливается секреция ренина и повышается в крови содержание ангиотензина и альдостерона (что поддерживает сосудистый тонус и вызывает активацию реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек). Поскольку при изотонической дегидратации осмотическое давление внеклеточной и внутриклеточной жидкости не меняется, жажда может отсутствовать.

При умеренных *физиологических* объемах выпиваемой воды (рис.12.5), еще до поступления ее из желудочно-кишечного тракта в кровь системной циркуляции, снижение осмотического давления

**Рис.12.5.** Гомеостатическая регуляция водно-солевого обмена при избытке воды и гипергидратации.

слюны и химуса воспринимаются рецепторами ротовой полости и пищеварительного тракта, а всасывающаяся в кровь воротной вены вода уменьшает концентрацию натрия и осмотическое давление крови поступающей в печень, где этот сдвиг воспринимается соответствующими осмо- и натриорецепторами. Возникающее при их раздражении рефлекторное (в том числе и условнорефлекторное) подавление нейросекреции вазопрессина и нарастание мочеобразования происходят вскоре после приема жидкости. Таким образом, вовлечение систем интегративного контроля водно-солевого баланса начинается еще до сдвигов уровня натрия и осмотического давления в крови системной циркуляции, поэтому в физиологических условиях рефлекторная стимуляция почечной экскреции воды и натрия ограничивает увеличение объема крови из-за всасывания выпитой воды.

***Избыточный прием воды*** или введение гипотонических растворов в кровь (рис.12.5) ведут к ***гипергидратации***, уменьшению осмотического давления и концентрации натрия в плазме. Следствием этого является подавление нейросекреции вазопрессина, в почках стенки дистальных канальцев и собирательных трубочек остаются непроницаемыми для воды. В то же время, поскольку реабсорбция натрия сохраняется, почки выделяют большие количества гипотоничной мочи и избыток воды удаляется из крови. В отсутствии вазопрессина мочевина не реабсорбируется в собирательных трубочках, что снижает осмолярность интерстиция мозгового вещества почек и тем самым также ослабляет реабсорбцию воды. Если описанные механизмы регуляции не обеспечивают выведение объемов воды, адекватных ее поступившему количеству, устанавливается положительный водный баланс, вода задерживается в организме. Задержка воды в крови (*гидремия*) снижает ее осмотическое давление и вода выходит в ткани — формируются отеки.

# Глава 13. Кислотно-щелочное состояние.

***Кислотно-щелочное состояние*** (кислотно-щелочное равновесие; кислотно-щелочной баланс; кислотно-основное равновесие) — одно из важнейших гомеостатических свойств внутренней среды организма, характеризующееся относительным постоянством соотношения водородных и гидроксильных ионов и определяющее оптимальный характер обменных процессов и физиологических функций.

Основой внутренней среды является вода, молекулы которой при диссоциации дают $H^+$ и $OH^-$ ионы. Соотношение их концентрации определяет актуальную реакцию жидкостей, прежде всего крови.

***Актуальной*** называют существующую в организме в данных условиях кислотность или щелочность внутренней среды. От актуальной реакции среды зависят условия функционирования большинства белков, так как электронейтральность белковой молекулы определяется ее изоэлектрической точкой, что прямо связано с кислотностью среды. Актуальная реакция среды определяет активность ***ферментов***, для большинства из которых свойственны свои оптимальные значения реакции среды. Кислотно-щелочное состояние внутренней среды определяет в тканях направление и интенсивность процессов окисления и восстановления, расщепления и синтеза белков, углеводов и жиров, нуклеиновых кислот, активность витаминов и микроэлементов. Изменения актуальной реакции среды помимо метаболизма влияют и на функции клеток, органов и систем, например сердца и сосудов, нервной системы и мышц, легких и почек. Кислотно-щелочное состояние среды определяет и биофизические свойства клеток и молекул, например, проницаемость мембран и возбудимость, степень дисперсности коллоидов и пр.

В свою очередь, кислотно-щелочное состояние как интегральный параметр внутренней среды зависит от состояния клеточного метаболизма, газотранспортной функции крови, процессов питания и внешнего дыхания, водно-солевого обмена.

Внутриклеточная среда для большинства клеток нейтральна, т.к. это обеспечивает оптимальную возможность образования субстрат-ферментных комплексов. Внеклеточная жидкость и кровь имеют слегка щелочную реакцию, что облегчает нейтрализацию и удаление из клеток кислых метаболитов и Н-ионов.

## 13.1. Кислоты и основания внутренней среды. Общие представления о буферных растворах.

***Кислотами*** называют вещества, способные при диссоциации в растворах выделять ион водорода (донаторы протона), а ***основаниями*** или щелочами — вещества, способные связывать ион водорода (акцепторы протона).

Вода в слабой степени диссоциирована на $H^+$ и $OH^-$ ионы. При нейтральной реакции воды в ней имеется одинаковое количество $H^+$ и $OH^-$ ионов, при 22°С составляющее $10^{-7}$ каждого. Произведение $H^+$ и $OH^-$ ионов в водном растворе, независимо от того нейтральный, кислый он или щелочной, всегда одинаково и равно: $10^{-7} \cdot 10^{-7} = 10^{-14}$. Эта величина называется ***константой диссоциации воды***. очевидно, что если концентрация водородных ионов $-[H^+]-$ будет расти, то число $OH^-$ ионов $-[OH^-]-$ будет уменьшаться.

Поскольку актуальная реакция водного раствора зависит от соотношения $[H^+]$ и $[OH^-]$, ее оценивать можно по одной из них, т.е., как это принято, по $[H^+]$. Таким образом, раствор с нейтральной реакцией имеет $[H^+] = 10^{-7}$, с кислой реакцией $-[H^+] > 10^{-7}$, а со щелочной реакцией — $[H^+] < 10^{-7}$. Для оценки $[H^+]$ используется отрицательный десятичный логарифм концентрации, который обозначается pH и называется ***водородным показателем***. Таким образом $pH = -\log[H^+]$. Следовательно, для нейтрального раствора pH = 7, для кислотно <7, а для щелочного — >7.

В норме величина pH в различных жидких средах организма неодинакова, но ее колебания невелики, pH внутриклеточной, тканевой жидкости и крови относится к числу жестких гомеостатических констант. В табл. 13.1 приведены значения pH различных сред организма.

Кислоты образуются из принятой пищи и в результате межуточного обмена веществ. Процессы окисления в клетках обусловливают появление органических и минеральных кислот. Так, катаболизм

**Таблица 13.1** Актуальная реакция жидкостей организма

| Наименование жидкостей | pH |
|---|---|
| Атериальная кровь | 7,36 — 7,42 |
| Венозная кровь | 7,26 — 7,36 |
| Цереброспинальная жидкость | 7,4 — 7,5 |
| Межклеточная жидкость тканей | 7,26 — 7,38 |
| Тканевая жидкость мышц | 6,7 — 6,9 |
| Поджелудочный сок | 7,8 — 8,4 |
| Желчь печеночная | 7,3 — 8,0 |
| Желчь пузырная | 6,0 — 7,0 |
| Слюна | 5,8 — 7,8 |
| Желудочный сок | 1,4 — 1,8 |
| Сок тонкой кишки | 7,5 — 8,6 |
| Сок толстой кишки | 8,0 — 9,0 |

сернистых аминокислот вызывает появление серной кислоты; фосфопротеины и нуклеопротеины ведут к образованию фосфорной и мочевой кислоты; липиды образуют свободные жирные кислоты; углеводы при окислении и гликолизе поставляют пировиноградную и молочную кислоту и т.п. Несмотря на то, что молочная кислота является органической, она довольно "сильная", т.к. ее pH при 26°С равен 3,73. Углекислый газ, образуемый как конечный продукт процессов окисления, также является кислотой, т.к. вместе с другим конечным продуктом окисления — водой — дает реакцию:

$$CO_2+H_2O \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow H^+ + HCO_3^-.$$

Углекислота является слабой кислотой, но служит в свою очередь источником углекислого газа, удаляемого через легкие, поэтому она еще называется ***летучей*** кислотой. Другие органические и неорганические кислоты называют ***нелетучими***. Летучей кислоты образуется намного больше (до 20 000 ммоль $CO_2$), чем нелетучих кислот (около 100 ммоль).

Кислоты, как промежуточный этап метаболизма, являются биохимической необходимостью, характеризующей процессы жизнедеятельности клетки. При этом интенсивность образования кислот при метаболизме является одним из основных факторов, обеспечивающих поступление протонов во внутреннюю среду. Протоны, поступающие с пищей, играют в pH внутренней среды существенно меньшую роль. Содержание свободных водородных ионов зависит от интенсивности их связывания основаниями и выделения во внешнюю среду.

Основания поступают в организм преимущественно в растительной пище, богатой щелочными и щелочноземельными солями. Образуются щелочи и клетками организма, например, внешнесекреторными клетками поджелудочной железы, секрет которых очень богат $OH^-$ ионами.

Интенсивность образования кислот прямо связана с окислительно-восстановительными реакциями клеток, обеспечением их кислородом. При ограничении обеспечения клеток кислородом или наличии кислородного долга из-за чрезмерной потребности в нем усиливаются или активизируются процессы анаэробного гликолиза. Появляющиеся в клетках в избытке пировиноградная и молочная кислоты переходят в тканевую жидкость и кровь. Так происходит, например, при интенсивной мышечной работе за счет отставания возможности кислородного обеспечения от потребности в нем и повышении скорости гликолиза в сотни раз. Молочная кислота является причиной более низкого pH в тканевой жидкости скелетных мышц, чем в других тканях.

Однако, несмотря на поступление в кровь пировиноградной и молочной кислот, также как и других нелетучих и летучих кислот, pH крови практические не меняется. Это свидетельствует о наличии в организме мощных ***гомеостатических систем,*** поддерживающих константу pH. К их числу относят ***физико-химические*** (буферные системы внутренней среды, тканевые обменные процессы) и ***физиологические*** гомеостатические системы (легкие, почки, желудочно-кишечный тракт, костная ткань).

Свободные $H^+$ ионы, концентрация которых определяется водородным показателем, составляют ***активную кислотность*** или активную реакцию водного раствора. Однако, не все кислоты в водном растворе диссоциируют полностью. Если кислоты образуют в растворе большое число недиссоциированных молекул и малое число Н-ионов, их называют "слабыми". При добавлении к раствору такой кислоты акцепторов протонов, т.е. оснований ($OH^-$ ионы), то свободные $H^+$ ионы будут связываться, образуя воду. Молекулы слабой кислоты, оставшиеся недиссоциированными, начнут освобождать новые протоны, которые вновь будут связываться добавляемой щелочью. Так с помощью титрования щелочью можно добиться нейтральной реакции среды, когда все содержащиеся в слабой кислоте в связанном виде потенциальные ионы $H^+$ выйдут в раствор и свяжутся акцептором протона, т.е. основанием. Количество щелочи, использованное на нейтрализацию всех потенциально способных к выходу в раствор ионов $H^+$ при диссоциации, носит название ***титруемой кислотности***. Очевидно, что для растворов сильных, т.е. полностью диссоциирующих кислот, активная и титруемая кислотности равны, а чем слабее кислота, тем больше титруемая кислотность превышает активную кислотность.

Если к водному раствору слабой кислоты прибавить щелочь, то часть свободных Н-ионов будет связана, но pH среды почти не изменится, т.к. новые молекулы слабой кислоты диссоциируя восполнят связавшееся число свободных Н-ионов. Следовательно раствор слабой кислоты уменьшает сдвиг активной кислотности при добавлении щелочи. Подобным же образом слабая щелочь смягчает изменение кислотности среды при добавлении кислоты. Такие растворы получили название ***буферных***. Буферные растворы способны сглаживать смещение pH при добавлении к ним кислот или щелочей. Однако слабая кислота или слабая щелочь — это односторонние буфера, т.к. они проявляют свои буферные свойства только по отношению к одному из воздействий — либо кислотой, либо щелочью. Но можно создать и двустороннее направление буфера, и одновременно усилить сами буферные свойства раствора, если примешать к слабой кислоте соль той же кислоты.

Соль даже слабой кислоты диссоциирует почти полностью, т.е. дает наряду с ионом металла большое количество свободных анионов кислоты. Следовательно, в случае прибавления к слабой кислоте ее соли, увеличивается концентрация анионов и тем повышается скорость обратного соединения этих анионов с Н-ионами. Диссоциация кислоты угнетается и возрастает число потенциальных ионов $H^+$. Таким образом этот раствор окажет большее сопротивление изменению pH от прибавления щелочи, чем раствор только слабой кислоты. Но с другой стороны, и прибавление сильной кислоты тоже почти не изменит активную кислотность, так как Н-ионы, взаимодействуя с анионом слабой кислоты, приведут к образованию этой слабой кислоты, плохо диссоциирущей, особенно в присутствии соли. Торможение сдвига активной кислотности раствора возможно до тех пор, пока достаточно соли. Чем ее больше, тем выше со-

противление буфера по отношению к сильной кислоте, при этом одновременно сильнее угнетается и диссоциация образующейся слабой кислоты. С другой стороны, сопротивление буфера действию щелочи нарастает с увеличением концентрации слабой кислоты, т.е. с увеличением количества потенциальных Н–ионов. Следовательно, чем больше концентрация слабой кислоты и ее соли, тем буферность раствора, или как принято называть ***буферная емкость*** раствора больше (т.е. раствор может как бы вместить большее количество прибавляемой сильной кислоты или щелочи без выраженного изменения pH).

Поскольку буферная емкость является количественной характеристикой (мерой) буферных свойств раствора, ее принято измерять по количеству кислоты или щелочи, которое необходимо прибавить к буферному раствору, чтобы сместить его активную реакцию на 1 единицу pH.

Биологические жидкости обладают буферными свойствами не только благодаря наличию в них слабых кислот и солей этих кислот, но и за счет содержащихся в них амфотерных веществ или ***амфолитов***, к числу которых относятся белки, пептиды и аминокислоты. В связи с тем, что активная реакция крови в норме является более щелочной, чем изоэлектрические точки большинства содержащихся в ней белков, все эти белки диссоциируют как кислоты. В связи с этим белки крови чаще всего присутствуют в виде солей натрия и калия (протеинатов).

## 13.2. Физико–химические гомеостатические механизмы.

К ***физико–химическим механизмам*** кислотно–щелочного гомеостазиса относятся буферные системы внутренней среды организма и тканевые гомеостатические обменные процессы.

**Буферные системы внутренней среды организма.** Основными буферными системами внутриклеточной, межклеточной жидкости и крови являются бикарбонатная, фосфатная и белковая буферная система, причем из последней для крови особо выделяют гемоглобиновый буфер.

Наибольшее значение для поддержания pH межклеточной жидкости и плазмы крови имеет ***бикарбонатная буферная система***. Угольная кислота в плазме и межклеточной жидкости присутствует в четырех формах: физически растворенного углекислого газа ($CO_2$), угольной кислоты ($H_2CO_3$), аниона карбоната ($CO_3^-$) и аниона бикарбоната ($HCO_3^-$). В условиях физиологического диапазона pH больше всего содержание бикарбоната, примерно в 20 раз меньше содержание растворенного углекислого газа и угольной кислоты, а ион карбоната практически отсутствует. Бикарбонат представлен в виде натриевых и калиевых солей. Как уже указывалось выше, константа диссоциации (K) есть отношение:

$K_{H_2CO_3} = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$; а для бикарбоната $K_{NaHCO_3} = \frac{[Na^+][HCO_3^-]}{[NaHCO_3]}$

Анион $HCO_3^-$ является общим как для кислоты, так и для соли, а соль диссоциирует сильнее, поэтому этот анион, образуясь из бикарбоната, будет подавлять диссоциацию угольной кислоты, т.е. практически все количество аниона $HCO_3^-$ в бикарбонатном буфере происходит из $NaHCO_3$. Следовательно:

$$K_{H_2CO_3} = \frac{[H^+][NaHCO_3]}{[H_2CO_3]} \quad \text{а отсюда:} \quad [H^+] = \frac{K[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]}$$

(формула Гендерсона, где K — константа диссоциации угольной кислоты). В связи с использованием отрицательного логарифма концентрации, формула, названная ***уравнением Гендерсона–Гассельбаха,*** для бикарбонатного буфера приняла выражение:

$$pH = pK + lg\frac{[H_2CO_3]}{[NaHCO_3]} \quad \text{где} \quad pK = -lgK$$

При физиологических значениях pH отношение концентрации углекислоты к бикарбонату составляет 1/20 (рис.13.1).

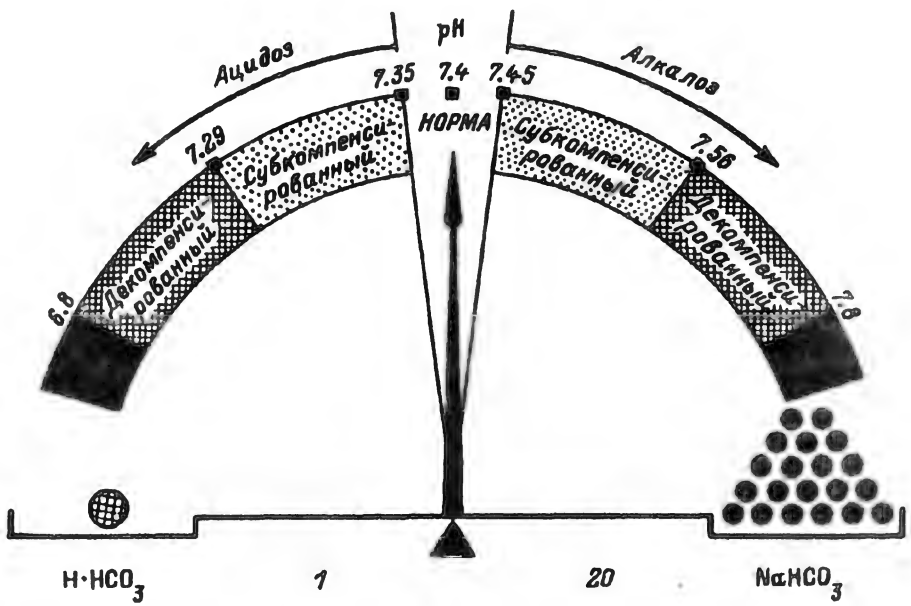



**Рис.13.1.** Кислотно–щелочное состояние.

Весы изображают соотношение кислота/основание или дыхательная/недыхательная компоненты уравнения Гендерсона-Гассельбаха в норме (1/20) и его сдвиги, ведущие к смещению в сторону алкалоза или ацидоза.

В условиях взаимодействия бикарбонатного буфера с кислотами происходит их нейтрализация с образованием слабой угольной кислоты. Углекислый газ, появляющийся при ее разложении, удаляется через легкие. Избыток оснований, взаимодействуя с бикарбонатным буфером, связывается с угольной кислотой и приводит в конченом счете к образованию бикарбоната, излишки которого удаляются, в свою очередь, из крови через почки.

Другой буферной системой плазмы крови является ***фосфатная буферная система.*** Она образована одно- и двузамещенными слоями фосфорной кислоты, где однозамещенные соли являются слабыми кислотами, а двузамещенные — имеют заметные щелочные свойства. Уравнение для фосфатного буфера следующее:

$$pH = pK + lg \frac{[NaH_2PO_4]}{[Na_2HPO_4]}$$

Двухосновной фосфатной соли содержится в плазме в 4 раза больше, чем кислой одноосновной. Общим анионом в этой системе является $HPO_4^-$. Ее буферная емкость меньше, чем бикарбонатной, т.к. и фосфатов в крови содержится меньше, чем бикарбонатов. Принцип действия фосфатного буфера аналогичен бикарбонатному, хотя роль его в крови мала и, в основном, сводится к поддержанию концентрации бикарбоната при реакции буфера с избытком угольной кислоты. В то же время в клетках и, особенно, при почечной компенсации кислотно-щелочного сдвига, значение фосфатного буфера велико.

Третьей буферной системой крови, клеток и межклеточной жидкости являются ***белковая.*** Белки выполняют буферную роль из-за их амфотерности, а характер их диссоциации зависит от природы белка и актуальной реакции внутренней среды. При этом глобулины обладают более выраженной кислой диссоциацией, т.е. отщепляют больше протонов, чем гидроксильных ионов, и соответственно играют большую роль в нейтрализации щелочей. Белки, содержащие много диаминокислот, диссоциируют больше как щелочи, и поэтому в большей мере нейтрализуют кислоты. Буферная емкость белков плазмы крови сравнительно с бикарбонатной системой невелика, однако в тканях ее роль может быть очень высокой.

Наибольшую буферную емкость крови обеспечивает ***гемоглобиновая буферная система.*** Содержащаяся в гемоглобине человека аминокислота гистидин (до 8,1%) имеет в своей структуре как кислые (COOH), так и основные ($NH_2$) группы. Константа диссоциации у гемоглобина ниже, чем pH крови, поэтому гемоглобин диссоциирует как кислота. Оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем редуцированный гемоглобин. При диссоциации оксигемоглобина в капиллярах тканей с отдачей кислорода появляется большее количество щелочно-реагирующих солей гемоглобина, способных связывать H-ионы, поступающие из кислот тканевой жидкости, например, угольной кислоты. Оксигемоглобин обычно представляет собой калиевую соль. При взаимодействии кислот с калиевой солью оксигемоглобина образуется соответствующая калиевая соль кислоты и

свободный гемоглобин со свойствами очень слабой кислоты. Гемоглобин в тканевых капиллярах связывает углекислый газ за счет аминогрупп, образуя карбгемоглобин:

$$HB-NH_2+CO_2 \longrightarrow HB-NHCOOH.$$

Для кислотно-щелочного гомеостазиса важное значение имеет также обмен анионов $Cl^-$ и $HCO_3$ между плазмой и эритроцитами. Если в плазме крови увеличивается концентрация углекислоты, то образующийся при диссоциации NaCl анион Cl входит в эритроциты, где образует KCl, а ион $Na^+$, для которого мембрана эритроцита непроницаема соединяется с избытком $HCO_3^-$, образуя бикарбонат натрия, восполняя его убыль в бикарбонатном буфере. При снижении концентрации углекислоты в бикарбонатном буфере происходит обратный процесс — анионы Cl выходят из эритроцитов и соединяются с избытком $Na^+$, освободившимся из бикарбоната, этим следовательно предотвращается ощелачивание плазмы.

Буферные системы плазмы крови и эритроцитов имеют разную относительную *эффективность*. Так, эффективность буферных систем эритроцитов выше (за счет гемоглобинового буфера), чем плазмы крови (табл. 13.2).

Известно уменьшение концентрации Н-ионов в направлении клетка — межклеточная среда — кровь. Это свидетельствует о том, что наибольшую буферную емкость имеет кровь, а наименьшую внутриклеточная среда. Образуемые в клетках при метаболизме кислоты поступают в межклеточную жидкость тем легче, чем больше их образуется в клетках, так как избыток Н-ионов повышает проницаемость клеточной мембраны. В буферных свойствах межклеточной среды играет роль соединительная ткань, особенно коллагеновые волокна, известные как "*ацидофильные*". На минимальное накопление кислот они реагируют набуханием, поглощая очень быстро кислоту и освобождая от Н-ионов межклеточную жидкость. Эта способность коллагена объясняется свойством абсорбции.

**Таблица 13.2.**
Относительная эффективность буферных систем крови

| Плазма крови | % | Эритроциты | % |
|---|---|---|---|
| Бикарбонатный | 35 | Гемоглобиновый | 35 |
| Белковый | 7 | Бикарбонатный | 18 |
| Фосфатный | 1 | Фосфатный | 4 |
| Общая: | 43% | Общая: | 57% |

**Тканевые гомеостатические обменные процессы.** Кислотно-щелочное состояние поддерживается в пределах физиологических значений pH и путем метаболических превращений в тканях. Это достигается за счет совокупности биохимических и физико-химических процессов, которые обеспечивают: 1) потерю кислотных и щелочных свойств продуктов обмена веществ, 2) их связывание в средах, препятствующих диссоциации, 3)

образование новых, более легко нейтрализуемых и выводимых из организма соединений.

Так, например, органические кислоты могут соединяться с продуктами белкового обмена (бензойная кислота с глицином) и тем самым терять кислые свойства. Избыток молочной кислоты ресинтезируется в гликоген, кетоновых тел — в высшие жирные кислоты и жиры. Неорганические кислоты нейтрализуются солями калия, натрия, освобождающимися при дезаминировании аминокислот аммиаком, образующим аммонийные соли. В опытах на собаках с удаленными почками (для исключения их роли) показано, что после внутривенного введения кислоты 43% ее количества нейтрализуется бикарбонатом плазмы крови, 36% нейтрализуются за счет клеточного натрия, а 15% — за счет выходящего из клеток калия. Основания нейтрализуются преимущественно молочной кислотой, образуемой из гликогена при ощелачивании микроокружения клеток.

В поддержании внутриклеточного pH играет роль обмен производных *имидазола* и его изомера пиразола. Особенности пятичленного кольца этих соединений определяют их амфотерные свойства, т.е. способность быть одновременно и донатором, и акцептором протонов. Имизадол способен очень быстро образовывать соли с сильными кислотами и щелочными металлами. Наиболее распространенным соединением имидазола является α-аминокислота гистидин, участвующая в кислотном и основном катализе.

Сильные кислоты и щелочи могут растворяться в липидах, обладающих низкой диэлектрической константой, что препятствует их диссоциации. Наконец, органические кислоты могут подвергаться окислению с образованием летучей слабой угольной кислоты.

## 13.3. Физиологические гомеостатические механизмы.

Эта группа механизмов, включающая регуляторные функции легких, почек, желудочно-кишечного тракта, печени и костной ткани, обеспечивает нейтрализацию, связывание и выведение из организма $H^+$ и $OH^-$ ионов в составе различных соединений, в зависимости от особенностей метаболизма и состояния буферных систем внутренней среды.

**Легкие и кислотно-щелочное состояние.** Процессы газообмена между кровью и окружающим воздухом, происходящие в *легких*, теснейшим образом связаны с регуляцией кислотно-щелочного состояния, поскольку внешнее дыхание — это основной путь удаления из крови летучей угольной кислоты. При физиологических условиях в покое в организме вырабатывается 10 ммоль/мин угольной кислоты, а выделяется через легкие 13 — 15 000 ммолей $CO_2$ в сутки. Благодаря бикарбонатному буферу, образующиеся при метаболизме кислоты не вызывают закисления крови, а приводят к увеличению содержания $CO_2$ в крови с последующим удалением через легкие.

Удаленный из плазмы углекислый газ немедленно восполняется за счет двух механизмов, происходящих в крови легочных капилляров. Во–первых, образование оксигемоглобина ведет к распаду карбаминовой связи гемоглобина и освобождению $CO_2$ из эритроцитов; во–вторых, под влиянием карбангидразы, фермента, катализирующего в легких реакцию:

$$H_2CO_3 \longrightarrow H_2O + CO_2.$$

Количество выводимого из организма углекислого газа зависит от глубины и частоты дыхания, т.е. от альвеолярной вентиляции. Величина же альвеолярной вентиляции регулируется дыхательным центром, деятельность которого зависит или даже прямо определяется pH крови и парциальным напряжением $CO_2$ (см.главу 8). Таким образом, усиление дыхания и альвеолярной вентиляции происходит при увеличении напряжения в крови $CO_2$ и уменьшении pH. Нарастающее при этом удаление углекислоты приводит ее содержание в крови в соответствие с концентрацией бикарбоната. Следовательно, легкие выступают в роли физиологической гомеостатической системы не только выводящей избыток летучей кислоты, но и восстанавливающей емкость буферных систем, прежде всего бикарбонатной и гемоглобиновой.

При быстром поступлении во внутреннюю среду оснований происходит уменьшение вентиляции и количество выделяемого $CO_2$ существенно падает. Концентрация углекислоты возрастает, уравнение Гендерсона–Гассельбаха восстанавливается и pH поддерживается на исходном уровне.

**Почки и кислотно–щелочное состояние.** Почки осуществляют выведение из внутренней среды организма нелетучих органических и неорганических кислот. Избыток кислот при этом может выводиться как в свободном состоянии, так и в виде нейтральных солей. Сильные неорганические кислоты выделяются из внутренней среды только через почки и только в связанной форме.

В физиологических условиях почки выделяют кислую мочу, pH которой колеблется от 5 до 7. Однако, в зависимости от кислотно–щелочного состояния внутренней среды, моча может быть более кислой (pH=4) или даже щелочной (pH=8).

Участие почек в регуляции кислотно–щелочного состояния внутренней среды обеспечивается совокупностью взаимосвязанных процессов, происходящих в структурах нефрона. К их числу относятся: 1) секреция водородных ионов в мочу клетками канальцевого эпителия, 2) образование в клетках эпителия канальцев ионов бикарбоната, больше или меньше всасываемого в кровь, 3) образование и диффузия в мочу аммиака, образующего ион аммония, присоединяя H–ион, 4) реабсорбция (обратное всасывание) профильтровавшихся в мочу оснований, прежде всего бикарбоната, пополняющих резерв в крови, 5) фильтрация в первичную мочу из плазмы крови соединений, обладающих кислыми или щелочными свойствами, 6) обмен ионов $Cl^-$, $Na^+$, $K^+$, фосфатов, сульфатов и двухвалентных катионов ($Ca^+$, $Mg^+$).

Важнейшую роль в способности почек к выделению кислой мочи играет ***секреция водородных ионов*** клетками эпителия проксимальных и дистальных канальцев. Эта способность обусловлена наличием в клетках фермента ***карбангидразы***, обеспечивающего образование из $CO_2$ и $H_2O$ угольной кислоты, с последующей диссоциацией:

$$H_2O + CO_2 \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Ион водорода активно секретируется с затратой энергии через апикальную мембрану клетки эпителия в просвет канальца, а из канальцевой мочи в клетку диффундирует ион натрия, обеспечивая равновесие электрических разрядов. Из клетки, уже через базальную мембрану $Na^+$ активно с помощью Na–K–насоса удаляется в интерстиций и кровь, туда же пассивно по градиенту концентрации поступает $HCO_3^-$, образуя бикарбонат натрия. Следовательно, секреция Н–ионов обеспечивает обратное всасывание бикарбоната и натрия. Причем основная часть секретируемых ионов водорода тратится именно на обеспечение реабсорбции бикарбоната. Так, секретируемый $H^+$–ион в просвете проксимального канальца взаимодействует с профильтровавшимся в мочу из плазмы ионом бикарбоната (в сутки около 5000 ммоль), образуя угольную кислоту. Под влиянием фермента карбангидразы, встроенного в мембрану щеточной каемки клеток эпителия канальца, угольная кислота разлагается на $CO_2$ и воду:

$$H^+ + HCO_3^- \longrightarrow H_2CO_3 \xrightarrow{\text{карбангидраза}} CO_2 + H_2O$$

Молекулы углекислого газа легко диффундируют в клетки, где реакция катализируется в обратном направлении. Таким образом, на суточную реабсорбцию до 5000 ммоль бикарбоната расходуется эквивалентное количество секретированных ионов водорода. Выделяется же с мочой только 60 ммоль/сутки ионов водорода, преимущественно в связанном виде.

Наибольшая часть секретированных канальцами Н–ионов (65–75%) участвуют в процессе ***аммониогенеза***, обеспечивающего выведение анионов сильных неорганических и органических кислот, в виде аммонийных солей. Клетки проксимальных и дистальных почечных канальцев, благодаря процессам дезаминирования и дезамидирования аминокислот, образуют аммиак. Основным источником является глутамин, который дезаминируется под влиянием фермента глутаминазы, 40% аммиака образуется из аминокислот аланина и глицина. Аммиак, благодаря высокой растворимости в липидах, легко диффундирует в просвет канальца, где присоединяет секретированные Н–ионы и образует ион аммония: $NH_3 + H^+ \longrightarrow NH_4^+$. Ионы аммония вытесняют натрий из соединений с анионами сильных кислот, натрий реабсорбируется, а анионы кислот в виде аммонийных солей выделяются с мочой.

Содержащиеся в крови кислые и щелочные компоненты буферных систем, например, одно– и двухосновной фосфаты, бикарбонат, а также слабые органические кислоты — молочная, лимонная, β–оксимасляная и др., также как и анионы сильных неорганических кислот ($Cl^-$, $SO_4^-$), фильтруются из плазмы крови в первичную мочу.

Часть из них реабсорбируется в проксимальных канальцах, особенно существенно бикарбонат (до 80–90%), мочевая кислота (более 90%). Но наряду с обратным всасыванием, многие из указанных веществ, особенно органические кислоты и основания (холин), активно секретируются клетками канальцевого эпителия. Таким образом, уровень этих веществ в моче определяется соотношением трех основных процессов: клубочковой фильтрации, реабсорбции и секреции в канальцах.

Секретированные в мочу водородные ионы участвуют в образовании ***титруемых кислот мочи.*** Основную роль при этом играют фосфаты. Поскольку в плазме крови в 4 раза больше двуосновных фосфатов, поэтому и в первичную мочу их фильтруется соответственно больше. Под воздействием секретированного эпителием канальца Н–иона происходит перевод двуосновного фосфата в одноосновный, путем ионного обмена протона на натрий:

$$Na_2HPO_4 + H^+ \longrightarrow NaH_2PO_4 + Na^+$$

Освобождаемый ион $Na^+$ реабсорбируется. Таким образом этот процесс способствует сохранению натрия и удалению избытка $H^+$–ионов.

Многие ***органические кислоты*** содержатся в плазме крови в виде солей и фильтруясь в клубочках поступают в первичную мочу. Под воздействием секретированных Н–ионов происходит образование свободных слабых, т.е. плохо диссоциирующих, кислот, также составляющих титруемую кислотность мочи. ***Титруемой кислотностью мочи*** называют сумму Н–ионов слабых кислот и солей, определяемую путем титрования мочи щелочью до величины pH, равной pH крови. Эта величина показывает, насколько больше водородных ионов содержится в моче по сравнению с плазмой крови.

В клетках эпителия дистальных отделов нефрона кроме описанной выше секреции водородных ионов происходит секреция ионов $K^+$, при этом ионы $H^+$ и $K^+$ конкурируют в обмене на $Na^+$. В связи с этим выведение калия и протона может изменяться противоположно друг другу. Так, при избытке водородных ионов секреция калия снижается, а при недостатке — возрастает. Напротив, избыток К снижает секрецию водородных ионов, а недостаток К повышает ее. Недостаток калия стимулирует и синтез аммиака в эпителиальных клетках канальцев для выведения избытка Н–ионов в виде аммонийных солей. Однако, секреция протонов и калия связана с транспортом натрия и меняется пропорционально сдвигам реабсорбции натрия. При снижении дистальной реабсорбции натрия соответственно снижается секреция $H^+$ и $K^+$ ионов, напротив, усиление всасывания натрия в дистальных канальцах приводит к повышению секреции калия и водородных ионов.

При поступлении в кровь избытка кислот или оснований компенсация сдвига кислотно–щелочного состояния прежде всего осуществляется буферными системами крови, дыхательная компенсация формируется через 16–18 часов, а почечная компенсация развивается еще медленнее — спустя 2–3 суток. При этом почечные механизмы обладают значительной инерционностью и даже после уда–

ления из организма избытка кислот или оснований возвращение к исходному кислотно-щелочному состоянию продолжается также около 2–3 суток.

**Желудочно-кишечный тракт, печень, костная ткань и кислотно-щелочное состояние.** Характер *питания* человека и особенности *пищеварения* в значительной мере сказываются на кислотно-щелочном состоянии его внутренней среды. В пищевых продуктах растительного происхождения содержится большое количество солей органических кислот (щавелевой, яблочной, лимонной, янтарной и др.), после окисления которых и выведения кислотных валентностей с углекислотой через легкие остаются и накапливаются связанные с катионами щелочные валентности. Поэтому растительная пища способствует ощелачиванию внутренней среды, соответственно, основания в большем количестве выводятся с мочой, что увеличивает pH мочи и она может приобретать щелочную реакцию. Белковая пища животного происхождения способствует закислению внутренней среды, так как в составе животных белков содержатся сера и фосфор, что приводит к образованию сильных неорганических кислот. Повышенное выведение их с мочой приводит к снижению pH мочи и она приобретает резко кислую реакцию. Всасывание в желудочно-кишечном тракте кислот или щелочей, содержащихся в различных напитках, в том числе алкогольных и минеральных водах, также приводит к изменению кислотно-щелочного состояния внутренней среды.

Сравнительное небольшую роль в регуляции кислотно-щелочного состояния играют функции *желудка* и *кишечника*. Париетальные клетки слизистой желудка секретируют соляную кислоту. Водородные ионы образуются в клетках под влиянием карбангидразы, как это описывалось выше для клеток канальцевого эпителия почек, анион хлора поступает в клетки из хлористого натрия крови путем обмена на бикарбонат. Однако при этом ощелачивания крови не происходит, т.к. $Cl^-$ желудочного сока в кишечнике всасывается обратно в кровь. Значительное количество бикарбонатов поступает в кишечник в составе сока поджелудочной железы и кишечного сока. При этом ионы $H^+$ всасываются в кровь. Обратное всасывание претерпевают и бикарбонатные ионы, поэтому сдвигов кислотно-щелочного состояния крови не происходит. При кислой диете увеличивается выделение двухвалентных катионов $Ca^{++}$ и $Mg^+$, а при щелочной — и одновалентных катионов. Хотя значение желудочно-кишечного тракта в физиологической регуляции кислотно-щелочного состояния очень невелико, тем не менее при изменениях, а тем более нарушениях функций желудка и кишечника неизбежно происходят сдвиги и кислотно-щелочного состояния. Стойкое и резкое повышение кислотности желудочного сока может вести к увеличение щелочного резерва крови. Частая рвота, особенно при непроходимости кишечника, вызывая потерю $H^+$-ионов и хлоридов вызывает резкие сдвиги в крови, требующие обязательной врачебной коррекции.

В *печени* происходит утилизация молочной кислоты с образованием гликогена, здесь разрушаются кетоновые тела (ацетоуксусная и бета–оксимасляная кислоты), происходят разнообразные метаболические превращения органических кислот и оснований. Образуя желчь с разной степенью щелочной реакции печень способствует удалению из внутренней среды разных количеств оснований.

В нейтрализации кислот существенную роль играет костная ткань, поскольку в ней связано огромное количество катионов и фосфата.

## 13.4. Основные физиологические показатели кислотно–щелочного состояния.

Кислотно–щелочное состояние внутренней среды характеризуют следующие показатели: актуальный pH; парциальное напряжение углекислоты; актуальный бикарбонат крови; стандартный бикарбонат крови; буферные основания крови; избыток или дефицит буферных оснований крови.

*Актуальный pH* — фактическая величина отрицательного логарифма концентрации водородных ионов плазмы артериальной крови, измеренная при 38°С. Физиологические пределы колебаний от 7,35 до 7,45. Значение pH крови соответствует pH внеклеточной жидкости.

*Парциальное напряжение углекислоты* ($P_{CO_2}$) — парциальное давление углекислого газа над кровью находящегося в равновесии с растворенным $CO_2$ в артериальной крови при 38°С. В физиологических условиях $P_{CO_2}$ в покое составляет в среднем 40 мм рт.ст. с пределами колебаний от 35 до 45 мм рт.ст. Крайние отклонения при паталогии составляют диапазон 10–130 мм рт.ст. При произвольной задержке дыхания напряжение углекислоты может достигать 90 мм, а при произвольной гипервентиляции — снижаться до 20 мм рт.ст.

*Актуальный бикарбонат крови* — истинная концентрация бикарбонатного аниона ($HCO_3^-$) при фактическом состоянии плазмы артериальной крови в кровеносном русле. Раньше показатель называли "щелочной резерв" крови. В физиологических условиях равен 22–25 ммоль/л.

*Стандартный бикарбонат крови* — содержание бикарбонатного аниона в плазме крови при стандартных условиях, т.е. полном насыщении гемоглобина кислородом, уравновешивании с газовой средой имеющей $P_{CO_2}$=40 мм рт.ст. и 38°С. Этот показатель важен для клинической диагностики, т.к. отражает только метаболические, не связанные с дыханием, сдвиги кислотно–щелочного состояния крови. У здоровых людей стандартный бикарбонат не отличается от актуального.

*Буферные основания (БО)* крови — общая сумма концентрации всех анионов цельной крови, обладающих буферными свойствами при условии полного насыщения крови кислородом, 38°С и $P_{CO_2}$=40 мм рт.ст. В физиологических условиях величина БО составляет в среднем 41,7+0,043 Hb ммоль/л, где Hb — концентрация гемогло–

бина в г/л. Пределы колебаний показателя в норме от 46 до 52 ммоль/л.

***Избыток буферных оснований (ИБО)*** — является наиболее важным метаболическим параметром кислотно-щелочного состояния крови, Этот показатель характеризует разницу между фактической величиной буферных оснований крови, найденных у исследуемого человека, и значением БО, определенным в стандартных условиях. Найти значение этого параметра можно путем титрования крови, — он показывает сколько миллимолей кислоты (или щелочи) следует прибавить к 1 литру артериальной крови для доведения ее pH к 7,4 в стандартных условиях: температуре крови 38°С, $P_{CO_2}$=40 мм рт.ст., 100% насыщении крови кислородом, содержании гемоглобина =150 г/л, концентрации протеинов в плазме =70 г/л. Однако, ввиду технической сложности и трудоемкости такого титрования, на практике этот параметр находят по специальным номограммам. Если число буферных оснований в исследуемой крови оказывается выше, чем стандартный показатель БО, параметр ИБО обозначается со знаком +, а если ниже — со знаком минус и тогда получаемое значение нередко называют ***дефицит буферных оснований***. Физиологический диапазон колебания ИБО в артериальной крови составляет от −2 до +2. В условиях патологии пределы сдвига ИБО значительно шире: от −30 до +30.

## 13.5. Основные изменения кислотно-щелочного состояния.

Кислотно-щелочное состояние внутренней среды принято характеризовать по содержанию в ней количества водородных ионов, зависящего от поступления и выделения, т.е. баланса. В этой связи выделяют две формы сдвига кислотно-щелочного состояния: ***ацидоз*** и ***алкалоз***. ***Ацидоз*** — это сдвиг кислотно-щелочного состояния в связи с положительным балансом водородных ионов, т.е. при накоплении Н-ионов в крови. ***Алкалоз*** — это сдвиг кислотно-щелочного состояния в связи с отрицательным балансом водородных ионов, т.е. при уменьшении Н-ионов в крови.

Исходя из формулы Гедерсона-Гассельбаха, концентрация водородных ионов определяется, во-первых, $[H_2CO_3]$ или $P_{CO_2}$, выводимого в большей или меньшей степени через легкие, что позволяет называть числитель формулы — ***дыхательной*** или ***респираторной компонентой***. Во-вторых, содержание Н-ионов определяется концентрацией бикарбоната ($HCO_3^-$), не выделяемого через легкие, что дает основание называть знаменатель формулы — ***недыхательной*** или ***нереспираторной компонентой***. Иногда эту компоненту называют метаболической, но это не совсем верно, т.к. сдвиг уровня бикарбоната в крови происходит не только при изменениях метаболизма, но и при изменениях выделения через почки, желудочно-кишечный тракт или поступлении в организм извне.

Таким образом, как ацидозы, так и алкалозы можно представить в двух видах: 1) дыхательные или респираторные и 2) недыхатель-

ные или нереспираторные (рис.13.1). При дыхательных сдвигах изменяется концентрация углекислоты (повышается при ацидозе и снижается при алкалозе), а при недыхательных — бикарбоната, т.е. основания (снижается при ацидозе, повышается при алкалозе). Однако, нарушения баланса водородных ионов не обязательно приводят к сдвигу уровня свободных $H^+$–ионов, т.е. pH, поскольку буферные системы и физиологические гомеостатические системы компенсируют изменения баланса водородных ионов. ***Компенсацией*** называют процесс выравнивания нарушения, путем изменения в той системе, которая не была нарушена. То есть дыхательные нарушения компенсируются сдвигами в недыхательной компоненте и, наоборот, сдвиги уровня бикарбоната компенсируются изменениями дыхательной компоненты, т.е. выведения углекислоты.

В зависимости от степени эффективности компенсации возможны три вариант сдвигов кислотно–щелочного состояния: некомпенсированные (отчетливый сдвиг pH<7,29 или >7,56), частично компенсированные (pH<7,35 или >7,45, отмечается избыток иди дефицит буферных оснований), компенсированные (сдвига pH нет /7,35–7,45/ , благодаря полной компенсации изменившегося баланса водородных ионов) (рис.13.1).

Определение характера сдвига кислотно–щелочного состояния в случаях компенсированных ацидоза или алкалоза требует специального расширенного исследования. Выявление частично компенсированных и некомпенсированных сдвигов может быть осуществлено путем сопоставления трех параметров: pH, дыхательной и недыхательной компонент баланса, как это показано в табл.13.3.

**Таблица 13.3** Сдвиги основных параметров кислотно–щелочного состояния при ацидозах и алкалозах

| Вид нарушения кислотно-щелочного состояния | | Параметры | | |
|---|---|---|---|---|
| | | pH | ИБО | pCO |
| Ацидоз недыхательный | частично компенсированный | ↓ | ↓↓ | ↓ |
| | некомпенсированный | ↓↓ | ↓↓ | = |
| Ацидоз дыхательный | частично компенсированный | ↓ | ↑ | ↑↑ |
| | некомпенсированный | ↓↓ | = | ↑↑ |
| Алкалоз недыхательный | частично компенсированный | ↑ | ↑↑ | ↑ |
| | некомпенсированный | ↑↑ | ↑↑ | = |
| Алкалоз дыхательный | частично компенсированный | ↑ | ↓ | ↓↓ |
| | некомпенсированный | ↑↑ | = | ↓↓ |

У здоровых людей дыхательный ацидоз может возникать при длительном пребывании в среде с повышенным содержанием угле–

кислого газа, например, в замкнутых помещениях малого объема, шахтах, подводных лодках. Недыхательный ацидоз у здоровых людей бывает при длительном употреблении кислой пищи, углеводном голодании, усиленной мышечной работе, особенно у нетренированных людей.

Дыхательный алкалоз формируется у здоровых людей при нахождении в условиях сниженного атмосферного давления и, соответственно, парциального давления $CO_2$, например, при пребывании высоко в горах, полетах в негерметизированных летательных аппаратах. Гипервентиляция легких также способствует потере двуокиси углерода и дыхательному алкалозу.

Недыхательный алкалоз развивается у здоровых людей при длительном приеме щелочной пищи или минеральной воды типа "Боржоми".

Следует подчеркнуть, что все случаи возникновения сдвигов кислотно-щелочного состояния у здоровых людей обычно являются полностью компенсированными. В условиях патологии ацидозы и алкалозы встречаются значительно чаще и, соответственно, чаще бывают частично компенсированными или даже некомпенсированными, требующими искусственной коррекции. Из всех нарушений кислотно-щелочного состояния наиболее частым и грозным в клинике является метаболический ацидоз. Он возникает как следствие нарушений кровообращения и кислородного голодания тканей, избыточного анаэробного гликолиза и катаболизма жиров и белков, нарушения выделительной функции почек, избыточной потери бикарбоната при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и др.

Снижение pH крови до 7,0 и меньше приводит к резким нарушениям деятельности центральной нервной системы (потеря сознания, кома), кровообращения (расстройства возбудимости, проводимости и сократимости миокарда, фибрилляция желудочков, снижение сосудистого тонуса и артериального давления) и угнетению дыхания, что может вести к смерти. В связи с этим, накопление водородных ионов при дефиците оснований определяет необходимость *коррекции* с помощью введения бикарбоната натрия, восстанавливающего преимущественно pH внеклеточной жидкости. Однако для удаления избытка углекислоты, образуемой при связывании H-ионов бикарбонатом, требуется гипервентиляция легких. Поэтому при дыхательной недостаточности применяют буферные растворы (трис-буфер), связывающие избыток $H^+$ внутри клеток. Коррекции также подлежат сдвиги баланса $Na^+$, $K^+$, $Ca^{++}$, $Mg^{++}$, $Cl^-$, обычно сопровождающие ацидозы и алкалозы.

# Глава 14. Функции костной ткани

***Костная ткань*** обладает несколькими функциями. Прежде всего это ***опорная функция,*** обеспечивающая фиксацию внутренних органов, а также связок и мышц (***опорно-двигательный аппарат***). За счет опорной функции кости скелет выдерживает не только вес тела, но и большие нагрузки. Представляя собой подвижно соединенные в суставах рычаги различной длины, кости обеспечивают перемещение тела в пространстве за счет сократительной деятельности мышц. ***Защитная функция*** костной ткани наиболее наглядно проявляется по отношению к центральной нервной системе (головному и спинному мозгу) и костному мозгу, одетых сплошными костными чехлами. Обе указанные функции костной ткани могут быть названы ***механическими*** и их реализация связана с особенностями строения основных типов ткани — губчатой или трабекулярной и плотной или пластинчатой. Так, трабекулярная костная ткань, благодаря своему губчатому строению на концах длинных костей, гасит сотрясения, передаваемые через суставы, способна изгибаться и возвращаться к начальной форме. Пластинчатая плотная кость значительно более устойчива к изгибам и скручиванию. Помимо опорной и защитной, костная ткань выполняет в организме и другие функции: ***резервуарно-депонирующую*** и ***метаболическую***, участвует в защите внутренней среды от хронического ацидоза, является ловушкой для попадающих в организм тяжелых металлов и радиоактивных изотопов, участвует в гистогенезе кроветворной ткани.

***Кость*** — это непрестанно обновляемая ткань, в которой отдельные участки постоянно разрушаются, а на их месте образуются новые. В течение 10 лет у взрослого человека практически обновляется вся костная ткань (***физиологическая регенерация***). Следовательно, в костной ткани непрерывно сосуществуют два основных процесса: резорбция и формирование ткани. Эти процессы связаны с деятельностью клеток костной ткани: остеобластов, остеоцитов и остеокластов.

Костная ткань состоит из органического матрикса или *остеоида*, на долю которого приходится около 35% массы, и минерального компонента (65%). Функционально-структурной единицей компактной кости является ***остеон***, представляющий собой концентрически расположенные пластинки вокруг гаверсова канала, в котором проходят кровеносные сосуды. В губчатой кости трабекулы находятся в полостях, включающих костный мозг, и окружены многочисленными кровеносными капиллярами. Органический матрикс синтезируется

*остеобластами*, обладающими высокой синтетической деятельностью и секретирующими коллаген и протеогликаны, фосфолипиды и щелочную фосфатазу, необходимые для минерализации кости. При формировании кости остеобласты окружаются по периферии минерализованными участками ткани и превращаются в *остеоциты*, главной функцией которых является поддержание обмена веществ уже минерализованных костных участков. Третий тип клеток — *остеокласты* — располагается по поверхности кости в особых углублениях или нишах резорбции, образуемых за счет деятельности этих клеток. Остеокласты путем экзоцитоза выделяют Н-ионы, растворяющие минералы кости, секретируют лизосомальные ферменты (гидролазы и коллагеназы), разрушающие костный матрикс.

В *надкостнице* находится популяция стволовых остеогенных клеток, сохраняющих способность к пролиферации на протяжении всей жизни. За счет этих клеток происходит образование новых слоев костной ткани снаружи (в периосте), при одновременной резорбции костной ткани изнутри (эндосте). Так растет кость в ширину, при этом костномозговой канал расширяется, а толщина стенки трубчатой кости практически не меняется. В процессе роста костей в длину важную роль играет хрящевая ткань эпифазарных концов, образующая зоны роста за счет способных к пролиферации *хондроцитов*.

Для роста костной ткани важное значение имеют особенности кровообращения. Это связано с несколькими механизмами. Во-первых, кровоток обеспечивает обмен кальция и фосфора между кровью и костной тканью, необходимый для постоянного обновления кости. Во-вторых, кровоток приносит в костную ткань органические субстраты метаболизма и, прежде всего, глюкозу, высокое потребление которой костной тканью обусловлено низким содержанием в притекающей крови кислорода и гликолитическим путем получения энергии. Глюкоза используется также для синтеза гликогена, необходимого для процессов минерализации растущей кости. В-третьих, поступающая в кость кровь имеет высокое напряжение углекислого газа, что является одним из факторов, способствующих костеобразованию. В-четвертых, кровоток создает в растущей костной ткани электрохимический потенциал, способствующий преципитации солей и образованию очагов кальцификации.

Повышение кровотока активизирует рост костей в длину. В условиях механических нагрузок кровоток возрастает, что стимулирует рост кости. Механические нагрузки повышают процессы костеобразования и благодаря *пьезоэлектрическому эффекту* — генерированию потенциалов в местах контакта кристаллов минерального вещества кости гидроксиаппатита с органическим веществом — *коллагеном*. Возникающие электрические потенциалы способствуют движению ионов и молекул по питающим костную ткань каналам. Прекращение механических нагрузок обычно ведет к *атрофии* кости от бездеятельности. Это связано с нарушениями кровообращения, электрохимических потенциалов и преобладанием процессов деструкции над процессами образования костной ткани. Одной из новых

разновидностей этого явления стала потеря кальция костной тканью в условиях невесомости при космических полетах. Напротив, при постоянных избыточных нагрузках формируется рабочая гипертрофия кости.

Регуляция роста костей осуществляется ***гормонами*** — соматотропином, гормонами щитовидной и половых желез, а также соматомединами или инсулиноподобными факторами роста (ИПФ), один из которых образуется в печени под влиянием соматотропина (ИПФ-1), а другой — (ИПФ-2) — самими хондроцитами хрящевой зоны роста (рис.14.1). При этом соматотропин способствует образованию чувствительных к ИПФ-1 хондроцитов из клеток предшественников, а в дальнейшем, под влиянием ИПФ-1 происходит пролиферация хондроцитов и образование гипертрофированных клеток, уже способных к оссификации (рис.14.2). Рост и дифференцировку остеобластов стимулирует и гормон кальцитриол, основная функция которого заключается в регуляции процессов минерализации.

Наряду с постоянной физиологической регенерацией, костная ткань обладает способностью к ***репаративной регенерации,*** т.е. восстановлению структуры и функции после повреждения (перелома). Репаративная регенерация реализуется теми же элементами костной ткани, которые обеспечивают рост и обновление костной структуры — хондроцитами и стволовыми остеогенными клетками надкостницы, соединительнотканными клетками межбалочных пространств губчатого вещества и сосудистых каналов остеонов, остеобластами. Остеоциты в регенерации не участвуют. Остеокласты стимулируют регенерацию гуморальными факторами.

Раньше всего в процесс регенерации включаются клетки надкостницы, образующие быстро растущую хрящевую ткань, что обеспечивает формирование ***периостальной*** (наружной) ***костной мозоли,*** способствующей фиксации костных отломков и их обездвиживанию. Регенерация также происходит со стороны костномозговой полости, приводя к образованию эндостальной костной мозоли. Последняя играет большую роль при переломах эпифизарных частей трубчатых костей, состоящих из губчатой ткани с малым числом ростовых клеток надкостницы. В подобных случаях мозоль образуется из клеток межбалочных пространств.

Состояние покоя в области перелома облегчает процесс формирования костной мозоли в межотломковой щели (***интермедиарная мозоль***), завершающей сращение перелома. Кровеносные сосуды прорастают в щель перелома вместе с остеогенной тканью, как со стороны надкостницы, так и из эндооста. Образовавшаяся костная мозоль с помощью остеобластов постепенно перестраивается, приобретая типичное для костной ткани трабекулярное или остеонное строение. Регенерация кости не является лишь местным процессом, а сопровождается общими изменениями минерального и белкового обмена, функций эндокринных желез и других физиологических процессов в организме.

***Минерализация кости,*** т.е. отложение неорганических веществ в ранее образованный органический матрикс, осуществляется с учас-

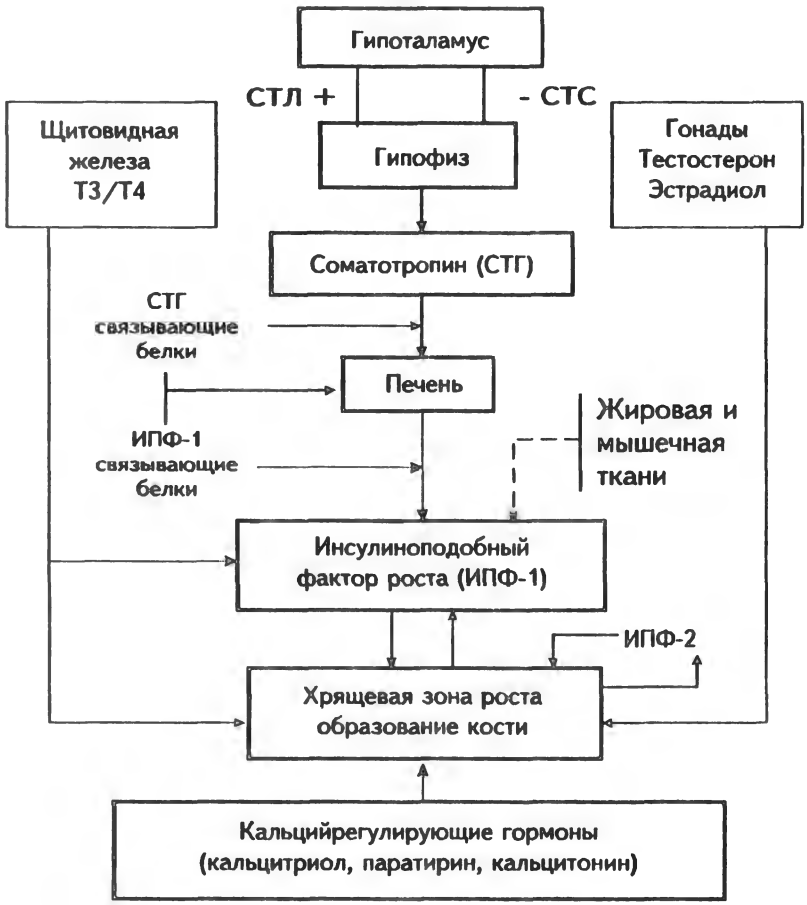



**Рис.14.1.** Схема гормональной регуляции роста костей в длину. СТЛ — соматолиберин, СТС — соматостатин, ИПФ-2 — инсулиноподобный фактор роста хрящевого происхождения, (+) — активация, (-) — ингибирование; штриховая стрелка — реализация инсулиноподобных эффектов.

тием коллагена как каркаса. При этом минеральные кристаллы включаются внутрь коллагеновых фибрилл и скрепляются с ними с помощью протеогликанов. Основным минеральным соединением фосфата кальция в кости является гидроксиапатит, образующий микрокристаллы с огромной суммарной поверхностью — до 100 га. Сильное электростатическое поле кристалла удерживает вокруг него гидратную оболочку, играющую основную роль в обмене ионами

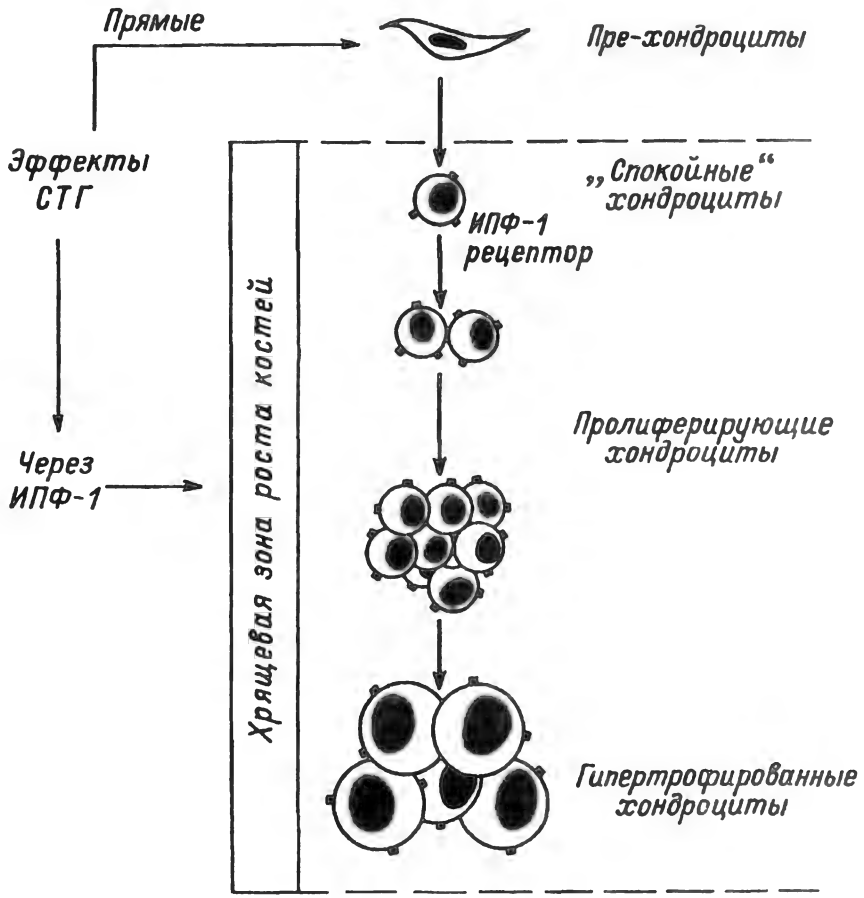



**Рис.14.2.** Прямой и опосредованный эффекты соматотропина (СТГ).
ИПФ-1 — инсулиноподобный фактор роста.

между кристаллами и внеклеточной жидкостью. В микрокристаллы кроме кальция и фосфора включаются и другие ионы — карбонат, нитрат, натрий, калий, магний, фтор, свинец, стронций и т.п.

Процесс минерализации кости состоит в образовании остеобластами или хондробластами мембранных везикул, отпочковывающихся во внеклеточное пространство. В везикулах содержится много фосфолипидов и щелочная фосфатаза. Везикулы захватывают и накапливают кальций и фосфор, после чего первично образуется фосфат кальция, преобразуемый затем в гидроксиаппатит с участием щелочной фосфатазы. Благодаря наличию в везикулах фосфолипидов, начинается непрерывный рост кристаллов оксиаппатита, продолжающийся и после разрыва пузырька. Щелочная фосфатаза взаимо-

действует с коллагеном, структура которого способствует упорядочиванию пролиферации кристаллов.

Процессы минерализации и деминерализации кости обеспечивают гомеостазис кальция и фосфора в организме и регулируются тремя кальцийрегулирующими гормонами — паратирином, кальцитонином и кальцитриолом (см.главу 5).

Содержание в костной ткани больших количеств кальция и фосфора, а также непрерывность сопряженных процессов образования и разрушения ткани позволяют говорить о том, что костная ткань выполняет резервуарно-депонирующую функцию по отношению к этим ионам. Действительно, 99% из почти 2 кг содержащегося в организме кальция и 87% всего фосфора находится в костной ткани и может быть легко мобилизовано из нее в кровь. Таким образом, содержание кальция в крови, а следовательно его уникальная физиологическая роль в регуляции жизнедеятельности многочисленных клеток, зависят от особенностей постоянно происходящего обмена кальция между кровью и костной тканью. Кальций и фосфор являются для организма настолько необходимыми элементами, что резервуарно-депонирующую функцию можно даже считать основной функцией костной ткани.

***Резервуарно-депонирующую функцию*** кость выполняет не только в отношении кальция и фосфора, но и для других макро- и микроэлементов. Так, в костной ткани содержится 50% всего магния и 46% всего натрия организма. Все элементы, избирательно накапливающиеся в костной ткани, можно разделить на две группы — 1) участвующие в ионном обмене, равномерно распределенные в минеральной фазе кости (Ca, Sr, Ba, Ra, P, F, Nb, Mg, Na) и 2) поступающие путем коллоидной адсорбции, скапливающиеся в эндооосте, периосте и плохо проникающие в минеральное вещество (Y, La, Zr, Th, Ac.

Способность костной ткани при образовании микрокристаллов минерального вещества заменять в кристаллической решетке оксиапатита ионы кальция на другие, так называемые ***остеотропные микроэлементы***, лежит в основе функции кости как ***ловушки*** для попадающих в организм ионов. Это проявляется не только в отношении свинца, обычно конкурирующего с кальцием в биологических субстратах, но и радиоактивных элементов, прежде всего стронция-90. Связывание и концентрирование стронция в костной ткани является, с одной стороны, защитным процессом, так как изотоп элиминируется из внутренней среды. Но с другой стороны, накопление в костной ткани радиоактивного элемента ведет к прицельному облучению костного мозга, наиболее чувствительной ткани к действию ионизирующей радиации. Поскольку образующиеся при построении участка костной ткани минеральные кристаллы сохраняются до момента разрушения этого участка при обновлении кости, постольку радиоактивные элементы, включенные в минеральное вещество костной ткани, сохраняются в нем очень долгое время.

Костная ткань играет определенную роль и в поддержании ***кислотно-основного состояния*** внутренней среды. Являясь мощным

резервуаром катионов, костная ткань способна связывать слабые кислоты при длительных сдвигах pH в кислую сторону и снижении буферных оснований внутренней среды. основную роль при этом играют ионы натрия костной ткани. Паратирин, приводящий к деминерализации костной ткани, одновременно мобилизует и натрий, пополняющий резерв буферных оснований крови.

Чрезвычайно важную роль играет костная ткань в обеспечении ***кроветворения***. Являясь основной частью микроокружения гемопоэтической ткани костного мозга, костная ткань образует стромальный плацдарм, на котором осуществляется дифференцировка кроветворных клеток (глава 6). Помимо биофизического взаимодействия костной и кроветворной ткани, связи между ними осуществляются с помощью местных гуморальных факторов, стимулирующих как костеобразование, так и гемопоэз.

# Сокращения в тексте

АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфат
АцКоА — ацетилкоэнзим А
АКТГ — аденокортикотропный гормон
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
АТФ-аза — аденозинтрифосфотаза
АХ — ацетилхолин
ВИП — вазоинтестинальный пептид
ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал
ВЭФР — выделяемые эндотелием факторы расслабления
ГАГ — глюкозоаминогликаны
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГДФ — гуанозиндифосфат
ГИМ — гемопоэтическое индуцирующее микроокружение
ГМФ — гуанозинмонофосфат
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ГЭП — гастроэнтеропанкреотические гормоны
ГЭПЭС — гастроэнтеропанкреотическая эндокринная система
ДЕ — двигательные единицы
ДК — дыхательный коэффициент
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
2,3 ДФГ — 2,3 дифосфоглицерат
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИБО — избыток буферных оснований
ИЛ-3 — интерлейкин-3
ИПФ — инсулиноподобные факторы
ИФЗ — инозитол-три-фосфат
КОЕ — колониеобразующая единица
КОК — колониеобразующая клетка
КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза
КСФ — колониестимулирующие факторы
КФ — креатинфосфат
$КЭО_2$ — калорический эквивалент кислорода
ЛГ — лютеинизирующий гормон
МАО — моноаминоксидаза
МВ — медленные волны
ММЭК — мигрирующий моноэлектрический комплекс
МОК — минутный объем кровообращения
МПД — мембранный потенциал действия
МПП — мембранный потенциал покоя

МПС — максимальная произвольная сила
НАДФ — никотинамид-адениндинуклеотидфосфат
ОЖСК — общая железосвязывающая способность крови
ОО — основной обмен
ОПСС — общее перифирическое сопротивление сосудов
ОЦК — объем циркулирующей крови
ПД — потенциал действия
ПКП — потенциал концевой пластинки
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК — рибонуклеиновая кислота
РНК-аза — рибонуклеаза
САД — системное артериальное давление
СВ — сердечный выброс
СКК — стволовые кроветворные клетки
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ТГ — тиреотропный гормон
ТПСП — тормозный постсинаптический потенциал
ТРФ — тромбоцитарный ростковый фактор
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ФД — фильтрационное давление
ХЦК-ПЗ — холецистокинин-панкреозимин
ЦВД — центральное венозное давление
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭР — эндоплазматический ретикулум
ЮГА — юкстагломерулярный аппарат
ЮГК — юкстагломерулярные клетки

# Предметно-тематический указатель


**А**

Адаптационно-компенсаторные системы пищеварительного тракта и их защитная роль в организме — 444
Аденогипофиз — 171
Активный транспорт — 41
Аппарат Гольджи — 22
Артериальное давление
— системное — 242
— роль почек в регуляции — 521
Афферентные и эфферентные нервные проводники — 97

**Б**

Белки — 449
Биологически активные вещества (тканевые "гормоны") — 129
Биомеханика дыхательного акта — 341
Бурый жир — 451
Буферные растворы — 531
Буферные системы внутренней среды организма — 532

**В**

Вегетативная нервная система — 116
Вегетативные рефлексы — 126
Вегетативные синапсы — 118
Вентиляция легких — 345
Вентиляция и перфузия легких — соотношение — 349
Витамины — 456
Вода — 496
Водно-солевой гомеостазис — 522
Возбуждение — передача в нервно-мышечном синапсе — 148
Всасывание — 434
— белков — 438
— витаминов — 440
— воды — 436
— жиров — 439
— ионов натрия — 436
— хлора — 436
— бикарбоната — 437
— кальция и других двухвалентных катионов — 437
— углеводов — 437
Вторичный активный транспорт — 43

Выделительная функция:
— кожи — 493
— легких и верхних дыхательных путей — 495
— печени и пищеварительного тракта — 494
Высшие центры вегетативной регуляции — 127

**Г**

Гемоглобин — 202
Гипофиз — 169
Гладкие мышцы — функциональные особенности — 163
Глотание — 396
Гормональная система регуляции — 131
Гормоны — 130
— виды, пути и механизмы действия — 135
Гранулоциты:
— нейтральные — 212
— базофильные — 215
Группы крови — 209

**Д**

Двигательные единицы — 156
Движение крови по сосудам — 238
Дефекация — 433
Диффузия:
— ионов — 39
— облегченная — 40
— простая — 38
Дыхательный центр — 363

**Ж**

Жевание — 395
Желудочная секреция:
— регуляция — 403
— стимуляция — 406
— и пищевые вещества — 407
Желудочная слизь и ее роль в пищеварении — 402
Желудочный сок — 398
— ферменты — 401

**З**

Защитные рефлекторные реакции пищеварительного тракта — 443

**И**

Инкреторная функция желудочно-кишечного тракта — 199, 387

**К**

Кислотно-щелочное состояние — 528
— основные изменения — 542
— физиологические показатели — 541

Кислоты — 529
Клеточная (плазматическая) мембрана:
— обмен веществ — 18
— структура — 16
— функции рецепторов — 19
Клеточный гомеостаз:
— неспецифические механизмы защиты — 79
— специфические механизмы защиты — 80
Координация рефлекторной деятельности —114
Кора надпочечников — 178
Костная ткань (кость) — 545
— регуляция роста — 547
— резервуарно-депонирующая функция — 550
Кроветворные клетки предшественницы — 228
Кровоснабжение и метаболизм сокращающихся мышц — 160
Кровоснабжение органов и тканей:
— главной пищеварительной железы — 308
— головного мозга — 299
— желудочно-кишечного тракта — 306, 388
— кожи — 310
— легких — 303
— миокарда — 302
— скелетных мышц — 314

**Л**

Легкие и кислотно-щелочное состояние — 536
Лейкоциты эозинофильные — 216
Лизосомы — 23
Лимфа:
— образование — 73
— функции и свойства — 71
Липиды — 450
— клеточные — 451
— плазма крови — 452
Лихорадка — 490

**М**

Медиатор — 102
Мембрана клеточного ядра — 26
Мембранный потенциал:
— действия — 50
— покоя — 47
Метаболизм кроветворной ткани — 235
Метаболическая функция почек — 521
Микрофиламенты — 25
Микрофлора толстой кишки — значение в жизнедеятельности макроорганизма — 430
Микроциркуляция (микрогемодинамика) — 317
Минеральные ионы и микроэлементы — 499
Минутный объем кровообращения — 246

**Митоз** — 27
**Митохондрии** — 24
**Мозговое вещество надпочечников** — 181
**Моноциты-макрофаги** — 217
**Моторная функция:**
— **желудка** — 409
— **регуляция** — 410
— **толстой кишки** — 431
— **регуляция** — 432
**Мочеобразование** — механизмы — 503
**Мышца (ы):**
— **кровоснабжение и метаболизм сокращающихся мышц** — 160
— **регуляция силы сокращения** — 159
— **сила изометрического напряжения и длина мышцы** — 154
— **сокращение** — 149
— **энергетика** — 162

**Н**

**Надежность биологической системы** — 91
**Нейрогипофиз** — 177
**Нервно-мышечный аппарат** — 146
**Нервные центры и их свойства** — 108
**Нуклеоплазма клеточного ядра** — 27

**О**

**Обмен:**
— **веществ и энергии в организме** — нейрогуморальная регуляция — 467
— **водносолевой** — 495
— **регуляция** — 502
— **воды и минеральных веществ** — 454
— **газов:**
— **между альвеолярным воздухом и кровью** — 354
— **между кровью и тканями** — 360
— **железа** — 204
— **основной** — 464
**Обратная связь:**
— **положительная** — 90
— **отрицательная** — 91
**Общее периферическое сопротивление сосудов** — 243
**Объем циркулирующей крови** — 277
**Околощитовидная железа** — 186
**Онкотическое давление и коллоидная стабильность белков плазмы крови** — 62
**Органные сосуды:**
— **нервные и гуморальные влияния** — 293
— **роль эндотелия сосудов в регуляции их просвета** — 298
— **сопряженные функции** — 315
— **функционирование** — 285
**Осмос** — 38

**П**

Панкреатическая секреция — регуляция — 414
Периодическая (голодная) деятельность пищеварительного тракта — 441
Периферические (постганглионарные) синапсы — 107, 122
Пероксисомы — 23
Питание — нормы формирования — 474
Пищеварение — роль печени — 416
Плазма крови:
— белки — 66
— липиды — 452
— состав — 64
Постсинаптические потенциалы — природа и механизм — 103
Почки — функции — 502
— метаболическая функция — 521
— экскреторная — 519
— и кислотно-щелочное состояние — 537
Преганглионарные синапсы — 118
Проведение возбуждения — 53
Противосвертывающие механизмы — 227

**Р**

Раздражение и раздражители — 44
Регуляция:
— артериального давления — роль почек — 521
— внешнего дыхания и других функций организма — взаимосвязь — 372
— выхода клетки из костного мозга — 232
— грануло- и моноцитоза — 218
— гуморальная (гормональная) — 94, 131
— дыхания:
— роль механорецепторов — 367
— роль хеморецепторов — 369
— кроветворения:
— роль стромы гемопоэтических органов — 232
— нервная — 93
— по возмущению — 89
— по отклонению — 90
— пролиферации и дифференциации КОЕ — 231
— температуры тела (терморегуляция) — 485
— функций, симпатическая и парасимпатическая — 124
Рефлекторная деятельность — возбуждение и торможение — 100
Рефлекторная дуга — 95
Рибосомы — 25

**С**

Секреторная функция:
— поджелудочной железы — 412
— слюнных желез — 392
— толстой кишки — 429
— тонкой кишки — 421

Секреция хлористоводородной кислоты — 399
— роль в пищеварении — 401
Сенсорные рецепторы — 95
Сердце:
— автоматизм и проводимость миокарда — 248
— венозный возврат крови — 271
— возбудимость сердечной мышцы — 252
— гормональная функция — 270
— гуморальные влияния — 269
— иннервация — 263
— мембранная природа автоматии — 250
— механические, электрические и физические проявления деятельности сердца — 258
— рефлекторные влияния — 267
— сердечный выброс — 246
— регуляция — 268
— сердечный цикл и его фазовая структура — 256
— сократимость — 247
— сопряжение возбуждения и сокращения миокарда — 254
— частота сердечных сокращений — 247
Симпатические и парасимпатические эффекты — 125
Синапс(ы) — 101
— вегетативные — 118
— нервно-мышечный — 148
— постганглионарные (периферические) — 107, 122
— преганглионарные — 118
— симпатические — 119
Синтез белка и его регуляция — 34
Синтез и секреция гормонов — 133
Системы:
— выделительная — 493
— кровообращения — классификация — 237
— нейро-гуморальной регуляции — 143
— регуляции — 88
— свертывания крови — 224
— терморегуляция — 491
— эндокринная — 130
Системная гемодинамика — соотношение основных параметров —278
Системное артериальное давление — 242
Систолический объем крови — 246
Слюна — 393
— регуляция слюноотделения — 394
Сокращение мышечного волокна — 149
— режимы и типы — 152
— регуляция силы — 159
Сфинктеры — роль в моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта — 440

## Т

Теплообразование — 480

Теплоотдача — 481
Тканевые гомеостатические обменные прцессы — 535
Тонус скелетных мышц — 160
Торможение — 100
— постсинаптическое — 100
— пресинаптическое — 105
Транспорт кровью:
— кислорода — 356
— углекислого газа — 358
Транспорт трансцеллюлярный — 53
Тромбоцитарный гемостаз — 223
Тромбоциты — 219
Тромбоцитопоэз — регуляция — 221

**У**

Углеводы — 453

**Ф**

Ферменты — 33
Физико-химические свойства крови и плазмы — 61
Функциональная подвижность — 46

**Х**

Хроматин клеточного ядра — 26

**Ц**

Центральное венозное давление — 275
Центральная регуляция кровообращения:
— бульбарный уровень — 328
— гипоталамические влияния — 329
— кортикальпывые влияния — 331
— спинальный уровень — 327

**Щ**

Щитовидная железа — 183

**Э**

Эндокринная (ые) функция (ии):
— гипофиза — 169
— аденогипофиза — 171
— нейрогипофиза — 177
— надпочечников:
— коры — 178
— мозгового вещества — 181
— околощитовидной железы — 186
— органов, тканей и клеток — 170
— плаценты — 193
— поджелудочной железы — 188
— половых желез — 191

— почек — 193, 519
— сердца — 197
— тимуса — 193
— щитовидной железы — 183
— эпифиза — 187
Эндоплазматический ретикулум — 20
Энергетическая фосфогенная система — 32
Энергообеспечивающая система — 33
Энергетические затраты организма:
— способы оценки — 462
— в условиях физической нагрузки — 465
Эпифиз — 187
Эритропоэз — 207
— регуляция — 208
Эритроциты — 200
— старение и разрушение в организме — 203

## Я

Ядрышко клеточного ядра — 26

# Оглавление

**К читателю** . ..... 3

**Физиология как предмет и характеризующие его понятия** . ..... 6

**Глава 1. Основные механизмы деятельности клеток** ..... 15
1.1. Клеточная (плазматическая) мембрана, ее основные функции ..... 15
1.2. Цитоплазма. Клеточные органеллы (органоиды) и их основные функции ..... 20
1.3. Клеточное ядро. Митоз ..... 26
1.4. Образование энергии в клетке ..... 28
1.5. Генетический контроль функции клетки. Синтез белка ..... 33
1.6. Трансмембранный пассивный транспорт ..... 37
1.7. Раздражимость и возбудимость живых систем ..... 43
1.8. Электрические явления в возбудимых клетках ..... 47
1.9. Трансэпителиальный транспорт ..... 53

**Глава 2. Внутренняя среда организма** ..... 56
2.1. Кровь как внутренняя среда организма ..... 59
2.2. Интерстициальное пространство и микросреда клеток ..... 68
2.3. Лимфа как внутренняя среда ..... 71
2.4. Гистогематические барьеры ..... 74
2.5. Внутренняя среда и механизмы защиты клеточного гомеостазиса ..... 78

**Глава 3. Основы регуляции жизнедеятельности организма** ..... 86
3.1. Общие принципы регуляции живой системы ..... 86
3.2. Рефлекторная регуляция соматических функций ..... 95
3.3. Рефлекторная регуляция вегетативных функций ..... 116
3.4. Местная гуморальная саморегуляция ..... 128
3.5. Система гормональной регуляции ..... 130
3.6. Системный принцип организации механизмов регуляции жизнедеятельности ..... 143

**Глава 4. Основные характеристики мышечной деятельности** ..... 146
4.1. Скелетные мышцы ..... 146
4.2. Функциональные особенности гладких мышц ..... 163
4.3. Интегративные механизмы вегетативного обеспечения мышечной деятельности ..... 165

**Глава 5. Эндокринные функции** ..... 169
5.1. Функции гипофиза ..... 169
5.2. Функции надпочечников ..... 178
5.3. Функции щитовидной железы ..... 183

5.4. Функции околощитовидных желез ..... 186
5.5. Функции эпифиза или шишковидной железы ..... 187
5.6. Деятельность эндокринных тканей в органах, обладающих неэндокринными функциями ..... 188
5.7. Деятельность клеток, сочетающих выработку гормонов и неэндокринные функции ..... 193

**Глава 6. Функции крови** ..... 200
6.1. Функции эритроцитов ..... 200
6.2. Лейкоциты ..... 212
6.3. Функции тромбоцитов ..... 219
6.4. Механизмы гемостаза ..... 223
6.5. Общие закономерности кроветворения ..... 228

**Глава 7.Функции кровообращения и лимфообращения** ..... 236
7.1. Системная гемодинамика ..... 242
7.2. Общие закономерности органного кровообращения ..... 285
7.3. Особенности кровоснабжения органов и тканей ..... 299
7.4. Микроциркуляция (микрогемодинамика) ..... 317
7.5. Центральная регуляция кровообращения ..... 326
7.6. Лимфообращение ..... 333

**Глава 8. Функции дыхания** ..... 340
8.1. Дыхательный акт и вентиляция легких ..... 341
8.2. Газообмен в легких и перенос газов кровью ..... 354
8.3. Регуляция дыхания ..... 362
8.4. Защитная функция дыхательных путей ..... 377

**Глава 9. Функции пищеварения** ..... 380
9.1. Секреторная функция органов пищеварения ..... 382
9.2. Принципы регуляции пищеварительной деятельности желудочно-кишечного тракта ..... 385
9.3. Пищеварение в ротовой полости ..... 392
9.4. Пищеварение в желудке ..... 398
9.5. Пищеварение в тонкой кишке ..... 412
9.6. Пищеварение в толстой кишке ..... 429
9.7. Всасывательная функция желудочно-кишечного тракта ..... 434
9.8. Моторные и защитные функции пищеварительного тракта ..... 440

**Глава 10. Обмен веществ и энергии. Питание** ..... 447
10.1. Роль обмена веществ в обеспечении пластических потребностей организма ..... 449
10.2. Роль обмена веществ в обеспечении энергетических потребностей организма ..... 460
10.3. Обмен веществ и энергии при различных уровнях функциональной активности организма ..... 464
10.4. Регуляция обмена веществ и энергии ..... 467
10.5. Питание ..... 474

**Глава 11. Тепловой обмен** . ..... 480
11.1. Теплопродукция и теплоотдача ..... 481
11.2. Температура тела человека, ее регуляция ..... 483
11.3. Лихорадка ..... 490
11.4. Терморегуляция и другие системы регуляции гомеостаза ..... 491

**Глава 12. Выделение, водно-солевой обмен. Функции почек** . ..... 493
12.1. Органы и процессы выделения ..... 493
12.2. Водно-солевой обмен ..... 495
12.3. Функции почек ..... 502
12.4. Интегративные механизмы регуляции водно-солевого обмена и гомеостатическая функция почек ..... 522

**Глава 13. Кислотно-щелочное состояние** ..... 528
13.1. Кислоты и основания внутренней среды. Общие представления о буферных растворах ..... 529
13.2. Физико-химические гомеостатические механизмы ..... 532
13.3. Физиологические гомеостатические механизмы ..... 536
13.4. Основные физиологические показатели кислотно-щелочного состояния ..... 541
13.5. Основные изменения кислотно-щелочного состояния ..... 542

**Глава 14. Функции костной ткани** . ..... 545

**Сокращения в тексте** . ..... 552

**Предметно-тематический указатель** . ..... 554

# Content

**To the reader** . ..... 3

**The subject of Physiology and its characteristic concepts of determination** . ..... 6

**Chapter 1. The basic mechanisms of cell activity** . ..... 15
1.1. Cell (plasmatic) membrane, its main functions ..... 15
1.2. Cytoplasm. Cell organelles (organoids) and their main functions ..... 20
1.3. Cell nucleus. Mitosis ..... 26
1.4. Energy formation in a cell ..... 28
1.5. The general control of cell function. Protein synthesis ..... 33
1.6. Transmembrane passive transport ..... 37
1.7. Irritability and excitability of living systems ..... 43
1.8. Electrical phenomena in excitable cells ..... 47
1.9. Transepithelial transport ..... 53

**Chapter 2. The internal medium of an organism** ..... 56
2.1. Blood as the internal medium of an organism ..... 59
2.2. Interstitial space and cell micromedium ..... 68
2.3. Lymph as an internal medium ..... 71
2.4. Histogematic barriers ..... 74
2.5. The internal medium and cell homeostasis protection mechanisms ..... 78

**Chapter 3. The basis of the organism vital activity regulation** ..... 86
3.1. General principles of living system regulation ..... 86
3.2. The reflex regulation of somatical functions ..... 95
3.3. The reflex regulation of vegetative functions ..... 116
3.4. The local humoral self regulation ..... 128
3.5. The hormone regulation system ..... 130
3.6. The systemic principle of vital activity regulation mechanism organization ..... 143

**Chapter 4. Main characteristics of muscle activity** . ..... 146
4.1. Skeletal muscles ..... 146
4.2. Functional peculiarities of smooth muscles ..... 163
4.3. Integrative mechanisms of vegetative ensuring muscle activity ..... 165

**Chapter 5. Endocrine functions** . ..... 169
5.1. Pituitary gland functions ..... 169
5.2. Adrenal gland functions ..... 178
5.3. Thyroid gland functions ..... 183
5.4. Parathyroid gland functions ..... 186

5.5. Functions of epiphysis cerebri or pineal body ..... 187
5.6. The endocrine tissues activity in the organs, having nonendocrine functions ..... 188
5.7. The activity of cells, combining hormone production and nonendocrine functions ..... 193

**Chapter 6. Blood functions** ..... 200
6.1. Erythrocyte functions ..... 200
6.2. Leukocytes ..... 212
6.3. Thrombocyte functions ..... 219
6.4. Homeostasis mechanisms ..... 223
6.5. General hematogenesis laws ..... 228

**Chapter 7. The blood circulation and flow of lymph functions** ..... 236
7.1. System hemodynamics ..... 242
7.2. Genefal laws of organ blood circulation ..... 285
7.3. Peculiarities of organ and tissue blood supply ..... 299
7.4. Microcirculation (microhematodinamics) ..... 317
7.5. The central blood circulation regulation ..... 326
7.6. The flow of lymph ..... 333

**Chapter 8. The respiration functions** ..... 340
8.1. The respiratory act and the pulmonary ventilation ..... 341
8.2. Gaseous metabolism in lungs and gas transportation via blood ..... 354
8.3. The regulation of respiration ..... 362
8.4. Protective function of respiratory tracts ..... 377

**Chapter 9. The digestion functions** ..... 380
9.1. The secretory functions of digestion organs ..... 382
9.2. The principles of the gastroenteric tract ..... 385
9.3. The digestion in the mouth cavity ..... 392
9.4. The digestion in the stomach ..... 398
9.5. The digestion in the small intensine ..... 412
9.6. The digestion in the large intensine ..... 429
9.7. The gastroenteric tract absorbing function ..... 434
9.8. The gastroenteric tract motor and protective functions ..... 440

**Chapter 10. The metabolism and energy exchange. Nutrition** ..... 447
10.1. The metabolism function in ensuring organism plastic necessities ..... 449
10.2. The metabolism function in ensuring organism energy necessities ..... 460
10.3. The metabolism and energy metabolism on different levels of organism's functional activity ..... 464
10.4. The metabolism and energy exchange regulation ..... 467
10.5. Nutrition ..... 474

**Chapter 11. The heat exchange** ..... 480
11.1. The heat production and heat emission ..... 481
11.2. The temperature of human body, its regulation ..... 483

11.3. The fever ..... 490
11.4. The thermvoregulation and other systems of homeostasis regulation ..... 491

**Chapter 12. Excretion. The water–salt metabolism. The kidney functions** ..... 493
12.1. The excreta organs and processes ..... 493
12.2. The water–salt metabolism ..... 495
12.3. The kidney functions ..... 502
12.4. The integrative mechanisms of water–salt metabolism regulation and the kidney's homeostatic function ..... 522

**Chapter 13. The acid–alkali state** ..... 528
13.1. Acids and bases of the inner medium. General conceptions of buffer solutions ..... 529
13.2. The physico–chemical homeostatic mechanisms ..... 532
13.3. The physiological homeostatic mechanisms ..... 536
13.4. The basic physiological indices of the salt–alkali state ..... 541
13.5. The basic salt–alkali state changes ..... 542

**Chapter 14. The osteal tissue functions** ..... 545

**The abridgements in the text** ..... 552

**The subject–matter indicator** ..... 554

## Авторы учебника

**Брин Вадим Борисович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии и проректор по научной работе Северо-Осетинского медицинского института (г.Владикавказ).

**Вартанян Инна Арамаисовна** — доктор биологических наук, заведующая лабораторией сравнительной физиологии сенсорных систем Института эволюционной физиологии и биохимии им.И.М.Сеченова РАН (г.Санкт-Петербург).

**Данияров Санжарбек Бакирович** — академик Академии наук Республики Кыргызстан, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Кыргызского медицинского института (г.Бишкек).

**Захаров Юрий Михайлович** — член-корреспондент Академии естественных наук России, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии Челябинского медицинского института (г.Челябинск).

**Киселев Валерий Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Алтайского медицинского института (г.Барнаул).

**Кубарко Алексей Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и ректор Минского медицинского института (г.Минск).

**Кураев Григорий Асвадурович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных, главный научный сотрудник НИИ Нейрокибернетики Ростовского университета (г.Ростов-на-Дону).

**Ланге Кирилл Александрович** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института экспериментальной медицины РАМН (г.Санкт-Петербург).

**Маляренко Юрий Ефимович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека и животных Тамбовского педагогического института (г.Тамбов).

**Медведев Михаил Андреевич** — академик Российской Академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии и ректор Сибирского медицинского университета (г.Томск).

**Панасюк Евгений Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии Львовского медицинского института (г.Львов).

**Ткаченко Борис Иванович** — академик Российской Академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Сенкт-Петербургского медицинского института им.И.П.Павлова, руководитель Отдела физиологии висцеральных систем и директор Института экспериментальной медицины РАМН (г.Санкт-Петербург).

**Тхоревский Виталий Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии Центрального института физической культуры (г.Москва).